

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Analyse électrocardiographique et masse corporelle chez
les enfants et adolescents traités avec des
antipsychotiques atypiques**

par

Michael Dobie

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M.Sc
en sciences pharmaceutiques
option pharmacologie

Novembre, 2007



© Michael Dobie, 2007

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Analyse électrocardiographique et masse corporelle chez
les enfants et adolescents traités avec des
antipsychotiques atypiques

présenté par :

Michael Dobie

a été évalué par un jury formé des personnes suivantes :

Céline Fiset, président-rapporteur

Chantal Pharand, directeur de recherche

Anne Fournier, co-directeur

André Masse, membre du jury

Résumé

Objectif: Déterminer l'impact de la prise orale de rispéridone, d'olanzapine et de quétiapine sur les paramètres électrocardiographiques chez une clientèle pédiatrique suivie dans le programme de pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies.

Méthode: Cette étude prospective, à devis ouvert, incluait trois groupes : olanzapine (11 sujets), quétiapine (10 sujets) et rispéridone (4 sujets). La moyenne d'âge des sujets était $13,8 \pm 3,5$ ans. Suivi sur une période de $6,0 \pm 2,1$ mois, chaque patient a complété cinq électrocardiogrammes (ECG), deux en pré et trois en post-évaluation. La totalité des 125 ECG ont été lus manuellement pour déterminer exactement les valeurs du QTc. Les ECG post-évaluation ont été effectués pendant la période de concentration plasmatique maximale (Tmax) des agents étudiés.

Résultats: Des changements significatifs de l'intervalle QTc ($p = 0,042$) ainsi que le rythme cardiaque ($p = 0,018$) ont été obtenus avec l'olanzapine en comparant les différences de moyenne des valeurs de base et des valeurs post-médication. Dans le groupe d'olanzapine, la moyenne de différence maximale du QTc était de $17,1 \pm 13$ millisecondes (msec) dont 4 sujets ont atteint le seuil ou excédé une valeur du QTc de 440 msec en post-médication. Cette différence n'était pas en lien avec la dose ($r = 0,04$; $p = 0,9$). Deux sujets du groupe de rispéridone ont obtenu un allongement maximal de 36,5 et 40 msec franchissant respectivement les seuils de 440 et 450 msec lorsque combiné avec un inhibiteur enzymatique. La quétiapine n'a pas influencé les paramètres électrocardiographiques de manière significative. Une faible concordance ($\kappa = 0,4$) existait entre une mesure automatique et manuelle pour identifier un long QTc (≥ 440 msec). Dans la période d'évaluation, le gain de poids a été plus significatif ($5,7 \pm 4,4$ kg) chez les sujets du groupe d'olanzapine ($p = 0,003$).

Conclusion: Cette étude préliminaire suggère que la surveillance électrocardiographique est justifiée lorsqu'on prescrit un antipsychotique atypique à des enfants.

Mots-clés : Antipsychotique atypique, électrocardiogramme, intervalle QTc, arythmie, gain de poids.

Abstract

Objective: To assess electrocardiographic safety profile of risperidone, olanzapine and quetiapine among pediatric patients followed in a specialised program in a Montreal psychiatric facility (Hôpital Rivière-des-Prairies).

Method: This was a prospective, open-label trial involving three groups of treatment (olanzapine, 11 subjects; quetiapine, 10 subjects; and risperidone, 4 subjects) with a mean age of $13,8 \pm 3,5$ years. Subjects were followed for $6,0 \pm 2,1$ weeks, and underwent five electrocardiograms (ECG), two at baseline and three post-medication. A total of 125 ECG were read manually to determine precisely the QTc interval. All post medication ECGs were obtained during maximum plasma concentration (Tmax) of the agents studied.

Results: The olanzapine subjects had a significant change of the QTc interval ($p = 0,042$) and heart rate ($p = 0,018$) when comparing differences between mean baseline values and mean post medication values. In the olanzapine group, change from baseline to peak values in QTc intervals were $17,1 \pm 13$ milliseconds (msec) and not related to dose ($r = 0,04$; $p = 0,9$). The QTc interval exceeded 440 msec in four subjects of that group. When associated with an isoenzyme inhibitor, two subjects in the risperidone group experienced prolongation of the QTc interval by 36,5 and 40 msec and on at least one occasion, the QTc interval exceeding 440 and 450 msec, respectively. No electrocardiographic change were obvious with quetiapine. There were poor agreement ($\kappa = 0,4$) between automated and manual identification of long QTc intervals (≥ 440 msec). During the study period, weight gain ($5,7 \pm 4,4$ kg) was more important in subjects receiving olanzapine ($p = 0,003$).

Conclusion: This study suggest that close electrocardiographic monitoring is warranted when prescribing atypical antipsychotic agents to children.

Keywords: Atypical antipsychotic, electrocardiogram, QTc interval, arrhythmia, weight gain

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction -----	12
1.1 : Clientèle psychiatrique et les antipsychotiques atypiques -----	14
1.2 : Les antipsychotiques atypiques : rispéridone, quétiapine et olanzapine -----	16
1.2.1 : Pharmacocinétique des atypiques -----	17
1.2.1.1 : Absorption -----	19
1.2.1.2 : Distribution et métabolisme-----	20
1.2.1.3 : Élimination-----	21
1.2.2 : Pharmacologie -----	22
1.2.3 : Effets sur les systèmes nerveux central, autonome et métabolique -----	24
1.2.4 : Effets sur le système cardiovasculaire-----	25
1.2.5 : Interactions médicamenteuses -----	25
1.3 : L'intervalle QTc en psychiatrie-----	27
1.4 : Électrophysiologie cardiaque et l'intervalle QT-----	31
1.4.1 : Le potentiel d'action cardiaque et les effets des antipsychotiques atypiques sur la repolarisation -----	32
1.4.2 : Une arythmie de type torsade de pointes-----	35
1.4.3 : Mesure de l'intervalle QT-----	36
1.4.4 : Évaluation de l'intervalle QTc-----	39
1.5 : Facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QTc-----	40
1.5.1 : Syndrome du long QT congénital (LQTS)-----	40
1.5.2 : Le sexe et l'intervalle QTc -----	42
1.5.3 : L'âge et l'intervalle QTc -----	43
1.5.4 : Les maladies cardiovasculaires et l'intervalle QTc-----	43
1.5.5 : La bradycardie et l'intervalle QTc -----	44
1.5.6 : Déséquilibre ionique et intervalle QTc-----	45
1.5.7 : Facteurs pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et intervalle QTc-----	45

Chapitre 2 : Méthodologie	48
2.1 : Objectifs	48
2.2 : Hypothèses	48
2.3 : Devis de recherche	51
2.4 : Population cible	51
2.5 : Mode de sélection des sujets	51
2.5.1 : Critères d'inclusion :	51
2.5.2 : Critères d'exclusion :	52
2.6 : Déroulement de l'étude	53
2.7 : Définition des variables et collecte de données	54
2.8 : Instrument de mesure	55
2.9 : Calcul de la taille de l'échantillon et analyse statistique	56
Chapitre 3 : Résultats	58
3.1 : Sujets	59
3.2 : Paramètres électrocardiographiques (Mesure manuelle pour l'intervalle QTc)	61
3.3 : Impact de l'âge et du sexe sur les paramètres électrocardiographiques	63
3.4 : Méthode de mesure de l'intervalle QTc	66
3.5 : Le gain de poids et l'indice de masse corporelle (IMC)	67
Chapitre 4 : Discussion	69
4.1 : Paramètres électrocardiographiques	69
4.2 : Méthode de mesure de l'intervalle QTc	74
4.3 : Gain de poids et indice de masse corporelle	75
4.4 : Avantages et limites de l'étude	79

4.5 : Pertinence et implication clinique -----	79
4.6 : Suite des travaux -----	80
Conclusion -----	81
Références : -----	83
Annexe : -----	107

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des antipsychotiques -----	17
Tableau 2 : Doses d'antipsychotiques atypiques pour les enfants et adolescents -----	20
Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques des agents antipsychotiques atypiques : rispéridone, olanzapine et quétiapine -----	21
Tableau 4 : Caractéristiques des sujets pour l'analyse des paramètres électrocardiographiques ainsi que pour le poids et l'IMC -----	60
Tableau 5 : Résultats de l'analyse de l'intervalle QTc -----	61
Tableau 6 : Résultats de l'analyse des paramètres électrocardiographiques pour les groupes d'olanzapine, de quétiapine et de rispéridone-----	62
Tableau 7 : Résultats de l'analyse du sexe en fonction des paramètres électrocardiographiques (QTc, FC, PR, QRS)-----	65
Tableau 8: Le nombre d'électrocardiogrammes avec une prolongation de l'intervalle QTc (≥ 440 msec) déterminé par les deux méthodes de mesure -----	66
Tableau 9 : Résultats de l'analyse du gain de poids et de l'IMC -----	68

Liste des figures

Figure 1: Profil pharmacologique et structure chimique de la clozapine, olanzapine et quétiapine -----	18
Figure 2 : Profil pharmacologique et structure chimique de l'halopéridol et de la rispéridone -----	19
Figure 3 : Changement moyen de l'intervalle QTc, de la pré-médication jusqu'à l'état d'équilibre de l'antipsychotique -----	29
Figure 4 : Électrocardiogramme normal de surface-----	31
Figure 5 : Potentiel d'action cardiaque -----	33
Figure 6 : ECG, potentiel d'action et torsades de pointes-----	35
Figure 7 : ECG d'un patient avec un LQTS durant deux épisodes de torsades de pointes--	36
Figure 8 : Exemples de mesure manuelle de l'intervalle QT -----	37
Figure 9 : Déroulement de l'étude-----	54
Figure 10: Changement moyen et maximal de l'intervalle QTc (méthode de Bazett), de la pré-médication jusqu'à l'état d'équilibre de l'antipsychotique atypique -----	62
Figure 11 : Tendence des paramètres électrocardiographiques des 25 sujets en fonction de l'âge en pré- et post-médication -----	63
Figure 12: Mesure de l'intervalle QTc par deux méthodes (125 électrocardiogrammes $r = 0,696$, $p < 0,001$) -----	66
Figure 13 : Augmentation du poids et de l'IMC après 6 +/- 2,1 semaines d'ajout d'une médication antipsychotique atypique -----	67

Liste des sigles et des abréviations

CYP :	cytochrome P450
ECG :	électrocardiogramme
FC :	fréquence cardiaque / rythme cardiaque
HERG :	canaux potassiques
HRDP :	Hôpital Rivière-des-Prairies
I_{Kr} :	composante rapide du courant potassique à rectification retardé
I_{Ks} :	composante lente du courant potassique à rectification retardé
IMC :	indice de masse corporelle
LQTS :	syndrome congénital du long QT
K^+ :	potassium
KCNQ1 :	canaux potassiques (synonyme de KvLQT1)
KCNH2 :	canaux potassiques (synonyme de HERG)
Kg :	kilogramme
KvLQT1 :	canaux potassiques
MinK :	sous-unité accessoire des canaux potassiques KvLQT1
MiRP1 :	sous-unité accessoire des canaux potassiques HERG
mg :	milligramme
mm :	millimètre
msec :	milliseconde
mV :	millivolt
PR :	intervalle PR d'un électrocardiogramme au repos
QRS :	intervalle QRS d'un électrocardiogramme au repos
QT :	intervalle QT non corrigé d'un électrocardiogramme au repos
QTc :	intervalle QT corrigé pour le rythme cardiaque
SD :	écart type
SEP :	syndromes extrapyramidaux
TdP :	torsade de pointes
Tmax :	temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale

Remerciements

Je tiens à remercier pour leur appui et leurs conseils, mes directrices de recherche, Dre Chantal Pharand et Dre Anne Fournier.

Pour leur travail assidu et leur constante bonne humeur, j'aimerais remercier l'équipe de l'unité d'admission du Programme de Pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies, leur aide a rendu ce travail agréable à accomplir.

Pour leur précieuse collaboration ainsi que pour leurs conseils et leur appui durant cette démarche académique, j'aimerais citer les pédopsychiatres du Programme de Pédopsychiatrie : Dre Hélène Bouvier, Dre Pascale Grégoire et Dr Jean-Jacques Breton.

Je suis fortement reconnaissant à la direction du Programme de Pédopsychiatrie et du Programme des Troubles Neurodéveloppementaux de l'Hôpital Rivière-des-Prairies, de m'avoir accordé l'opportunité de m'épanouir.

Je tiens à souligner le travail exemplaire de l'équipe de la Clinique d'Intervention Précoce (CIP) et leur engagement professionnel envers la santé mentale chez une clientèle pédiatrique.

Un grand merci à Marie Lordkipanizé, une collègue et une amie dont le soutien moral et académique ont été considérablement appréciés.

Assurément, ce travail n'aurait pas vu le jour sans le soutien inconditionnel de ma famille. De plus, je tiens fortement à remercier ma conjointe, Chantal Miller, avec qui j'ai le privilège de passer une vie entière à aimer, pour sa bonne humeur et sa confiance. Finalement, l'arrivée de mon premier fils, Tomas, pendant cette période académique, n'a fait qu'accroître ma motivation et a rendu ce défi encore plus enrichissant.

Chapitre 1 : Introduction

Au cours de la dernière décennie, les antipsychotiques de seconde génération (atypiques) ont démontré, chez l'adulte, une plus grande efficacité ainsi qu'un meilleur profil d'effets secondaires par rapport aux antipsychotiques traditionnels. Plus précisément, les antipsychotiques atypiques ont contribué à améliorer le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie, avec moins de risque de syndromes extrapyramidaux (SEP) et d'hyperprolactinémie. Ces médicaments sont devenus, à l'heure actuelle, le traitement de première ligne pour les troubles psychotiques (schizophrénie, trouble schizoaffectif, etc.) et la psychose dépressive, ainsi que le traitement de deuxième ligne pour les troubles bipolaires, la démence et même certains troubles de l'autisme et du déficit de l'attention.¹⁻⁶ Toutefois, ces médicaments ne sont pas exempts de problèmes. La sécurité cardiovasculaire, en particulier les troubles du rythme cardiaque iatrogéniques liés aux allongements de l'intervalle QT corrigé (QTc), sont au nombre des problèmes dont doivent tenir compte les psychiatres et médecins traitants lorsqu'un traitement d'antipsychotique atypique est initié en santé mentale.

Cet allongement de l'intervalle QTc est important parce qu'il place le patient devant un risque accru de développer des torsades de pointes (TdP), une tachyarythmie ventriculaire potentiellement fatale qui est presque toujours précédée par un long QTc. Bien que la majorité des cas d'allongement de l'intervalle QTc aient été rapportés chez des patients adultes, cet effet indésirable peut se présenter chez l'enfant. Ceci est d'autant plus inquiétant considérant que l'utilisation des antipsychotiques atypiques chez la population pédiatrique a augmenté significativement au cours des dernières années.^{1;7;8}

Ces préoccupations cliniques ont été au centre des récentes décisions réglementaires concernant plusieurs médicaments, antipsychotiques et autres.⁹⁻¹² Des mises en garde ont été formulées et certains médicaments, incluant des antipsychotiques atypiques, ont été retirés du marché en raison de cas rapportés d'allongements significatifs de l'intervalle QTc et de troubles du rythme lors de leur utilisation.^{13;14}

Toutefois, il existe très peu d'études cliniques impliquant une population d'enfants et/ou d'adolescents concernant l'allongement significatif de l'intervalle QTc et des TdP induites par des antipsychotiques.¹⁵ Étant donné que cette médication fait aujourd'hui partie intégrante de la psychopharmacologie pédiatrique, il serait important de déterminer si ces médicaments atypiques sont des agents sécuritaires dans l'arsenal thérapeutique. Bien que la plupart des résultats d'études préliminaires sur les antipsychotiques atypiques indiquent qu'ils sont des agents prometteurs pour les patients pédiatriques, davantage de recherches cliniques sont nécessaires pour déterminer comment ces médicaments peuvent être judicieusement utilisés de façon à réduire le potentiel d'arythmie chez cette population.¹⁵

Ainsi, il semble que les effets néfastes des médicaments soient l'une des principales sources de problèmes dans le domaine de la santé. Ils sont souvent bien documentés chez l'adulte mais ils sont loin d'être aussi convenablement étudiés chez l'enfant. Le manque de documentation ainsi qu'un faible taux de participation aux études cliniques m'ont encouragé à considérer cette population distinctive qui s'accroît en santé mentale. En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, il paraît évident que malgré leur efficacité, ils pourraient avoir un potentiel arythmique chez les enfants et adolescents. Assurément, une étude clinique observationnelle pré- et post-traitement aux antipsychotiques atypiques auprès d'une clientèle pédopsychiatrique serait en mesure d'évaluer le potentiel arythmogénique de ce traitement et sécuriserait les cliniciens ayant recours à cette pratique pharmacologique. D'ailleurs, cette étude vise à évaluer les changements de plusieurs paramètres électrocardiographiques et plus spécifiquement l'intervalle QTc afin de rassurer cette clientèle pédiatrique sous médication antipsychotique atypique. Aussi, elle vise à apporter des résultats additionnels et complémentaires à ceux obtenus chez l'adulte en ce qui concerne les changements électrocardiographiques et de masse corporelle sous cette même médication. Finalement, elle permettra chez une clientèle pédiatrique de mesurer et d'analyser rigoureusement l'allongement de l'intervalle QTc en se basant sur les plus récentes recommandations professionnelles.

1.1 : Clientèle psychiatrique et les antipsychotiques atypiques

La médication antipsychotique est une composante importante dans l'arsenal psychopharmacologique chez les patients pédiatriques. Cependant, l'utilisation de ces agents chez les enfants et les adolescents pour une indication autre que la psychose ou le syndrome Gilles de la Tourette est très controversée.^{2;3;16;17} La découverte de nouveaux agents antipsychotiques dits atypiques a non seulement amélioré la tolérance au traitement, mais a aussi contribué à réduire des symptômes cibles comme l'agressivité.¹⁸ Compte tenu du profil d'effets indésirables avantageux chez l'adulte et malgré une pénurie de données sur leur utilisation auprès d'une clientèle pédiatrique⁸, ces traitements atypiques sont couramment prescrits chez les enfants. Ainsi, ces antipsychotiques bénéficient déjà d'une importante popularité auprès de ce groupe d'âge et le nombre de prescriptions risque de passablement augmenter en raison du profil sécuritaire présumé des nouveaux agents.¹

En effet, le nombre d'enfants et d'adolescents âgés entre 2 et 18 ans qui sont devenus de nouveaux usagers d'antipsychotiques atypiques dans le programme «Medicaid» dans l'État du Tennessee a doublé entre 1996 et 2001, avec une augmentation substantielle des atypiques dans le traitement du trouble de déficit d'attention avec hyperactivité, du trouble de conduite et des désordres affectifs.⁸ Dans une institution médicale résidentielle pour jeunes âgés entre 5 et 19 ans, les antipsychotiques étaient la classe de médicaments la plus prescrite, une classe normalement utilisée pour des indications autre que la psychose, le syndrome de Tourette et les troubles bipolaires.⁷ L'antipsychotique était utilisé principalement pour atténuer les problèmes d'agressivité indépendamment du diagnostic.

Plusieurs inquiétudes ont été exprimées quant à l'abus potentiel des médicaments antipsychotiques chez les enfants, ainsi que la faible disponibilité de données concernant l'utilisation de ces agents chez la population pédiatrique.^{1;7} Cette augmentation des ordonnances antipsychotiques chez les jeunes peut en partie être expliquée par l'introduction, dans les années 1990, d'une nouvelle génération d'antipsychotiques incluant la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, la ziprasidone et l'aripiprazole et

dont seuls les quatre premiers sont disponibles au Canada. Ces derniers, surnommés antipsychotiques atypiques ou antipsychotiques de deuxième génération, peuvent être perçus comme étant plus sécuritaires par certains médecins. Toutefois, ces médicaments ne sont pas exempts d'effets indésirables, notamment le gain de poids et l'obésité, le diabète de type 2 et l'arythmie.¹⁹⁻²² Bref, quel que soit l'antipsychotique spécifique sélectionné, la surveillance des effets secondaires est importante et recommandée.^{23;24}

La rispéridone (Risperdale®, 1996), l'olanzapine (Zyprexa®, 1996) et la quétiapine (Seroquel®, 1997) sont les 2^e, 3^e et 4^e antipsychotiques atypiques mis sur le marché après la clozapine (Clozaril®, 1989). La rispéridone et l'olanzapine sont les deux agents atypiques les plus fréquemment utilisés en psychopharmacologie pédiatrique.²⁵ Bien qu'aucun cas de TdP n'ait été déclaré en pédiatrie avec ces trois traitements, ils allongent tous l'intervalle QTc dans les modèles expérimentaux.²⁶⁻²⁸ Des allongements du QTc chez des enfants ont été rapportés avec des doses thérapeutiques de rispéridone ainsi qu'avec un surdosage de quétiapine.²⁹⁻³¹ Il s'agissait de cas isolés en pratique clinique. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques centrées sur ces médicaments et sur ce problème en pédiatrie.¹⁵

1.2 : Les antipsychotiques atypiques : rispéridone, quétiapine et olanzapine

Les premiers traitements efficaces dans la schizophrénie et les autres maladies psychotiques sont issus d'observations éclairées plutôt que de connaissances théoriques à propos des bases neurobiologiques des psychoses ou des mécanismes d'action de ces produits. Le premier neuroleptique fut découvert par hasard dans les années 50, lorsque des chercheurs perspicaces réalisèrent qu'un antihistaminique (la chlorpromazine) avait des effets antipsychotiques chez les schizophrènes. En effet, si la chlorpromazine a effectivement des propriétés antihistaminiques, ses effets thérapeutiques sur la schizophrénie ne passent pas par cette propriété pharmacologique. Une fois ses effets antipsychotiques découverts, la chlorpromazine fit l'objet d'études afin de mettre en évidence ses mécanismes d'action.

Très vite, grâce à des études chez l'animal, on discerna chez ce produit, puis chez ses successeurs, des effets « neuroleptiques » qui avaient la capacité d'entraîner un très grand ralentissement ou une absence de mouvement, ainsi qu'une indifférence comportementale. Chez les humains, les neuroleptiques classiques provoquent les mêmes effets de ralentissement psychomoteur, d'apaisement émotionnel et d'indifférence affective.

L'une des classifications des antipsychotiques consiste à distinguer les antipsychotiques classiques des antipsychotiques atypiques (**Tableau 1**). Bien que le terme « atypique » soit vague, il suggère qu'un antipsychotique a des propriétés particulières, généralement plus bénéfiques que les antipsychotiques classiques. En fait, ils se décrivent comme étant des antipsychotiques engendrant moins d'incidence de symptômes extrapyramidaux (SEP) à des doses thérapeutiques. Cet avantage imputé aux atypiques explique pourquoi ces derniers ont rapidement remplacé, à travers le monde, les antipsychotiques classiques dans le traitement de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques, autant chez l'adulte que chez les enfants et les adolescents.

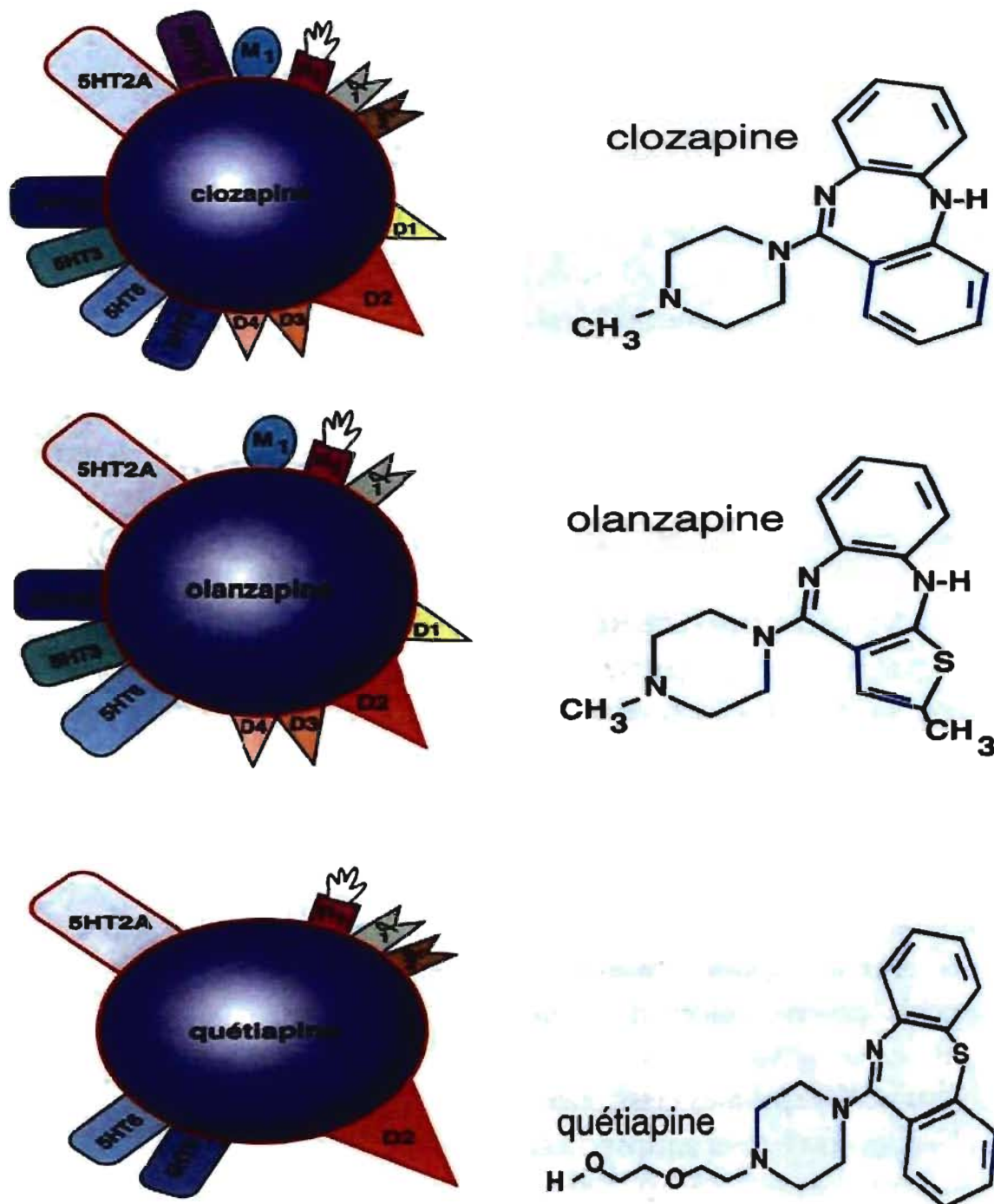
Tableau 1 : Classification des antipsychotiques

Phénothiazines	Chlorpromazine; Fluphénazine; Mésoridazine; Méthotriméprazine; Péricyazine; Perphénazine; Pipotiazine; Prochlorpérazine; Prométhazine; Thiopropérazine; Thioridazine; Trifluopérazine
Butyrophénones	Dropéridol; Halopéridol
Thioxanthènes	Flupenthixol; Thiothixène; Zuclopenthixol
Diphenylbutylpipéridine	Pimozide
Dibenzoxazépine	Loxapine
Dibenzodiazépine	Clozapine; Quétiapine
Benzisoxazole	Rispéridone
Thiénobenzodiazépine	Olanzapine
Benzothiazolylopérazine	Ziprasidone
Troisième génération	Aripiprazole

Antipsychotiques classiques; Antipsychotiques atypiques

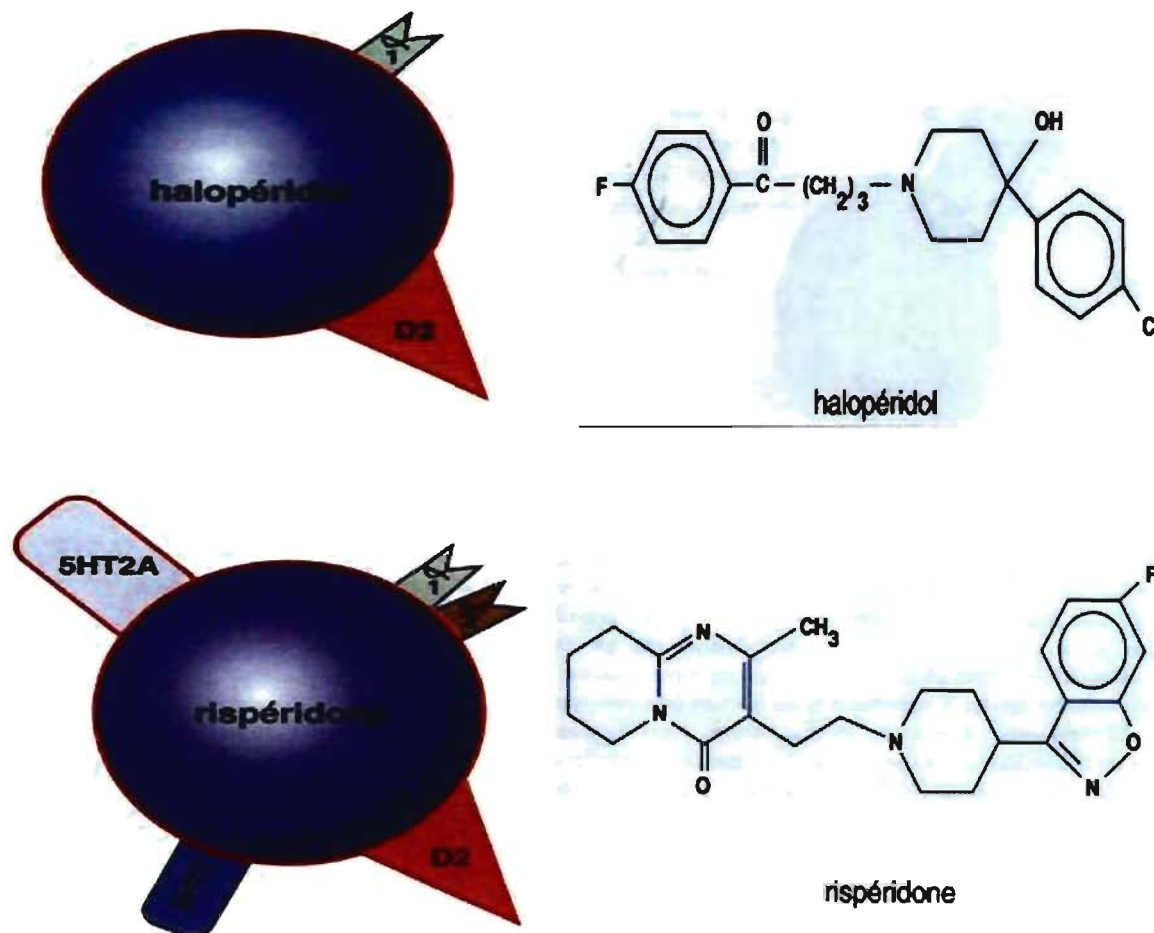
1.2.1 : Pharmacocinétique des atypiques

On considère que la clozapine est le prototype des antipsychotiques atypiques parce qu'elle a été le premier produit présentant un faible taux d'effets indésirables extrapyramidaux, pas de dyskinésie tardive ni d'hyperprolactinémie qu'on associe fréquemment aux antipsychotiques classiques. La structure chimique de l'olanzapine, ainsi que celle de la quétiapine, découle de celle de la clozapine (**Figure 1**). Par contre, la rispéridone a une structure chimique différente, semblable à celle de l'halopéridol, et est dotée d'un profil pharmacologique beaucoup plus simple. Contrairement à l'halopéridol, la rispéridone est à la fois antagoniste dopaminergique et sérotoninergique (**Figure 2**). Cette double activité caractérise le profil pharmacologique des atypiques.



Figures reproduites avec la permission de : Psychopharmacologie essentielle, Stephen M. Stahl, Édition Médecine-Sciences Flammarion, Paris, Chapitre 11: Neuroleptiques et antipsychotiques.

Figure 2 : Profil pharmacologique et structure chimique de l'halopéridol et de la rispéridone



Figures reproduites avec la permission de : Psychopharmacologie essentielle, Stephen M. Stahl, Édition Médecine-Sciences Flammarion, Paris, Chapitre 11: Neuroleptiques et antipsychotiques.

1.2.1.1 : Absorption

Les antipsychotiques atypiques peuvent être administrés par voie orale (clozapine, rispéridone, olanzapine, olanzapine zydis, quétiapine) ou par voie intramusculaire (olanzapine) pour les interventions aiguës. La marque de commerce Risperdal Consta[®], pour administration intramusculaire, offre une préparation sous forme «retard» qui a une

action de longue durée pour l'utilisation chez les patients non compliants. La plupart des antipsychotiques atypiques sont absorbés de façon incomplète. Certains ont une absorption erratique et imprévisible, particulièrement lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Ainsi, lorsque la quétiapine est administrée oralement, sa biodisponibilité est de 10 % alors que celle des deux autres varie entre 40% et 80% (**Tableau 2**).⁶ Après l'administration orale des antipsychotiques atypiques, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales se situe entre 1 et 2 heures pour la rispéridone et la quétiapine et entre 5 et 8 heures pour l'olanzapine.³²

Tableau 2 : Doses d'antipsychotiques atypiques pour les enfants et adolescents

Antipsychotiques atypiques	Concentrations disponibles	Dose suggérée pour les enfants et adolescents	Biodisponibilité
Rispéridone (Risperdal)	0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4 mg	Débuter avec 0,25 mg 2 fois par jour et augmenter graduellement Dose suggérée : Enfant : 1 - 2 mg Adolescent : 2,5 - 4 mg ⇒ Les doses supérieures à 10 mg/jour ne produisent pas d'effet supplémentaire	60-80%
Quétiapine (Seroquel)	12,5, 100, 200, 300 mg	Débuter avec 12,5 mg 2 fois par jour ; augmenter de 12,5 à 25 mg par jour si toléré Dose suggérée : Enfant : 150-400 mg Adolescent : 250-550 mg ⇒ Il n'est pas recommandé d'excéder 800 mg/jour	10%
Olanzapine (Zyprexa)	2,5, 5, 7,5, 10, 15 mg	Débuter avec 2,5-5 mg 1 fois par jour et augmenter graduellement Dose suggérée : Enfant : 5-10 mg Adolescent : 10-15 mg	57-80%

1.2.1.2 : Distribution et métabolisme

Ces produits sont très liposolubles et traversent rapidement la barrière hémato-encéphalique. Ils sont généralement liés aux protéines plasmatiques à plus de 83%.³² Ils se distribuent dans la plupart des tissus de l'organisme et tendent à s'accumuler dans certains

organes (particulièrement le foie et le cerveau).³² Le temps de demi-vie des atypiques varient grandement : la quétiapine ayant la plus courte demi-vie, en moyenne 7 heures, et l'olanzapine, la plus longue demi-vie, environ 30 heures. Quant à la rispéridone, la demi-vie varie de 3 à 24 heures. Les effets biologiques d'une dose unique durent habituellement au moins 24 heures pour la plupart d'entre eux, probablement en raison de leur séquestration dans les tissus de l'organisme.³³ La corrélation entre les concentrations plasmatiques des antipsychotiques et de leurs effets thérapeutiques n'est pas encore clairement établie.³³ Le métabolisme des antipsychotiques est essentiellement hépatique et il est parfois complexe (**Tableau 3**).³² Plusieurs métabolites sont psychoactifs et leurs effets s'additionnent à la substance mère.²⁷

1.2.1.3 : Élimination

L'excrétion des atypiques, sous forme de produits métaboliques, se fait principalement dans l'urine (70% à 80%) et, à un degré moindre, dans les selles (20% à 30%). Étant donné la forte liaison tissulaire des antipsychotiques et de leurs produits de biotransformation, on a pu détecter la présence de métabolites dans l'urine plusieurs mois après l'arrêt du traitement, mais cet effet d'accumulation est moindre avec la nouvelle génération.³³

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques des agents antipsychotiques atypiques : rispéridone, olanzapine et quétiapine

Antipsychotique atypique	T max (heures)	T ½ (moyenne) (heures)	État d'équilibre (jours)	Liaison aux protéines plasmatique (%)	Vd (L/Kg)	Métabolisme	Métabolite actif
Quétiapine	1 - 2	4 - 10 (7)	1 - 2	83	10 - 14	CYP 3A4	7-hydroxyl-quétiapine
Rispéridone	1 - 1.5	3 - 24 (15)	≈ 7	88	1 - 2	CYP 2D6	9-hydroxyl-rispéridone
Olanzapine	5 - 8	21 - 54 (30)	≈ 7	93	10 - 20	CYP 1A2 CYP 2D6	-

1.2.2 : Pharmacologie

Traditionnellement, l'efficacité des antipsychotiques était mesurée par leur capacité à réduire les symptômes positifs et à améliorer les manifestations de la schizophrénie. Tous les agents antipsychotiques, atypiques ou classiques, produisent cet effet antipsychotique par antagonisme des récepteurs D₂ dopaminergiques de la voie mésolimbique, ce qui résulte en l'inactivation de la dépolarisation synaptique dans cette voie.³³ La dopamine est un neurotransmetteur exerçant plusieurs fonctions dans le système nerveux central. On distingue quatre principaux systèmes dopaminergiques D₂ bien définis dans le cerveau : le système limbique qui se rapporte au comportement; le système nigro-strié des noyaux gris centraux, responsable de la coordination des mouvements volontaires et du tonus musculaire; le système tubéro-infundibulaire, qui contrôle la sécrétion de la prolactine; et finalement le système médullo-périvericulaire, lié au centre de l'appétit.³⁴

Comme expliqué ci-haut, les effets des antipsychotiques résultent d'un blocage des récepteurs D₂ dans le système limbique. Malheureusement, le blocage de ces récepteurs dans d'autres régions du cerveau provoque de multiples effets secondaires. Ainsi, le blocage des récepteurs D₂ dans les noyaux gris centraux engendre divers symptômes extrapyramidaux (SEP) tels que la dystonie aiguë (contraction soutenue et anormale de certains muscles), le syndrome parkinsonien, l'akathésie (besoin incontrôlable de bouger ou de changer de position), le tremblement périoral (tremblement ou tic autour de la bouche) et les dyskinésies (mouvements anormaux, involontaires et répétitifs) tardives.³³ Par la suite, l'hyperprolactinémie (augmentation de la sécrétion de la prolactine dans le sang) et les troubles endocriniens qui en résultent sont dus au blocage des récepteurs dopaminergique D₂ dans le système tubéro-infundibulaire.³⁵ Enfin, les changements dans la conduite alimentaire observés chez plusieurs patients prenant des antipsychotiques pourraient s'expliquer par leur action au niveau du système médullo-périvericulaire.³⁴

Bien que la principale cible cérébrale de tous les antipsychotiques soient les récepteurs D₂, la liaison irréversible des antipsychotiques classiques à ces récepteurs favorise le développement des SEP et élève la concentration sérique de prolactine. Par contre, les antipsychotiques atypiques, administrés à des doses se situant dans l'échelle

d'efficacité clinique, ne produisent pas ces effets indésirables. Le mécanisme d'action des atypiques, qui diffère des classiques, aide cliniquement les patients en occupant transitoirement les récepteurs D₂, puis en se dissociant rapidement pour permettre la neurotransmission normale de la dopamine.³⁶ Ce mécanisme d'action préserve les taux normaux de prolactine et prévient les SEP.

L'une des théories visant à expliquer l'efficacité des atypiques suppose que ces nouveaux médicaments bloquent les récepteurs 5-HT_{2A} (sérotoninergiques) en même temps qu'ils bloquent ceux de la dopamine. Ce mécanisme favoriserait la dopamine endogène dans certaines parties du cerveau.³⁷ Ainsi, cet équilibre sérotonine-dopamine expliquerait le profil favorable des atypiques. D'autre part, selon une théorie récente, un blocage transitoire, avec dissociation rapide des récepteurs dopaminergique D₂, sans antagonisme des autres types de récepteurs, suffirait pour moduler la transmission dopaminergique et permettrait aux agents atypiques d'exercer leurs effets antipsychotiques.³⁶ Cette dissociation rapide est expliquée par le fait que la constante de dissociation (K) des atypiques est plus élevée que celle de la dopamine endogène pour les récepteurs D₂. À l'inverse, les antipsychotiques classiques ont un K plus bas que la dopamine endogène, ce qui rend leur dissociation moins rapide; il en résulte plus d'effets secondaires dans les voies dopaminergiques.³⁶ Toutefois, la rispéridone serait une exception à cette généralisation, car son K se situe plus bas que la dopamine endogène.³⁶ Cet agent semble avoir un profil pharmacologique qui se rapproche de la première génération, ne présentant des propriétés atypiques qu'à faible dose. La rispéridone est décrite comme étant le plus faible des atypiques et peut devenir plus conventionnelle à forte dose.³⁷ Elle suscite des effets dose-dépendants de SEP chez 60-70% des patients qui prennent plus de 6 mg/jour, un dosage qui risque d'être insuffisant pour une efficacité clinique chez l'adulte.³⁸ Cet effet est moins susceptible de se produire chez les enfants qui prennent des doses moins élevées pour atteindre une efficacité clinique.^{39;40}

1.2.3 : Effets sur les systèmes nerveux central, autonome et métabolique

Parallèlement au blocage des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, les antipsychotiques atypiques bloquent aussi les récepteurs cholinergiques, adrénergiques ou histaminiques.³⁴ Au niveau du système nerveux central (SNC), le blocage des récepteurs histaminiques provoque la sédation, la somnolence ainsi que les effets antihistaminiques classiques. L'intensité de sédation diffère d'un atypique à l'autre, la clozapine et la quétiapine étant les plus sédatifs.^{32;41;42} Cet effet peut être mis à profit pour calmer et apaiser le sujet. La somnolence, souvent problématique en début de traitement, s'atténue après une ou deux semaines grâce à l'apparition du phénomène de tolérance.³³

Le blocage des récepteurs de l'acétylcholine sur le système nerveux autonome provoque divers effets anticholinergiques comme la sécheresse de la bouche, la congestion nasale, la vision brouillée, la tachycardie, la constipation, la rétention urinaire et l'inhibition de l'éjaculation.^{33;34} La clozapine possède l'activité anticholinergique la plus marquée, suivi de l'olanzapine, puis de la quétiapine et de la rispéridone.³² Mentionnons que les effets anticholinergiques d'un antipsychotique tendent à réduire les SEP. De façon générale, plus un produit entraîne des effets secondaires anticholinergiques moins il est susceptible de provoquer un syndrome parkinsonien.³⁷

La plupart des effets indésirables ressentis avec la prise d'antipsychotiques classiques ont été améliorés chez les atypiques. Par contre, la stimulation de l'appétit ainsi que le gain de poids qui en résultent semblent être plus fréquent avec la nouvelle génération d'antipsychotiques.⁴² Les gains de poids les plus marqués sont observés avec la clozapine et l'olanzapine.^{43;44} Aussi, les atypiques ont le désavantage de provoquer une hyperlipidémie et une hyperglycémie.⁴⁵ De plus, ces manifestations sont généralement plus marquées avec la clozapine et l'olanzapine.⁴⁶⁻⁴⁸ Ces effets secondaires métaboliques sont, à l'heure actuelle, un grand inconvénient pour cette nouvelle classe de médicament et suscitent beaucoup d'inquiétude et d'intérêt au sein de la communauté scientifique.

1.2.4 : Effets sur le système cardiovasculaire

Les atypiques, tout comme les antipsychotiques classiques, peuvent causer des arythmies cardiaques et entraîner des anomalies à l'électrocardiogramme en allongeant les intervalles PR et QT, en affaiblissant l'onde T et en abaissant le segment ST.^{33;34} Pour sa part, l'usage de la clozapine serait associé à un risque accru de myocardites et de troubles cardiaques variés.^{49;50} Les antipsychotiques, sous l'effet du blocage des récepteurs adrénergiques α_1 , peuvent entraîner une hypotension orthostatique.³⁷ Par contre, une à deux semaines après le début du traitement, la plupart des individus développent une certaine tolérance à cet effet hypotenseur.^{33;34;41}

1.2.5 : Interactions médicamenteuses

Les antipsychotiques atypiques peuvent engendrer des effets indésirables à la suite d'une interaction avec d'autres médicaments. Cette interaction peut être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. L'exagération de la dépression du SNC, de l'effet anticholinergique, de la dépression respiratoire ou de l'hypotension peut survenir à la suite de la co-administration d'agents susceptibles de produire indépendamment ces effets, tels que les benzodiazépines, la benztropine, les opiacés et les antihypertenseurs respectivement.^{33;34}

Les antipsychotiques atypiques sont essentiellement métabolisés par les enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP), 1A2, 2D6, 3A4. L'induction ou l'inhibition de ces enzymes par d'autres agents peut, à l'occasion, engendrer d'importantes interactions médicamenteuses.⁵¹ L'inhibition de l'enzyme 1A2 par la fluvoxamine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'olanzapine.^{37;52} Aussi, le tabagisme, courant chez les schizophrènes, peut induire l'enzyme 1A2 et diminuer les concentrations sériques de l'olanzapine. La rispéridone et, à un degré moindre, l'olanzapine sont des substrats du CYP 2D6 qui peuvent voir leur efficacité augmentée s'ils sont administrés avec de la paroxétine ou de la fluoxétine, deux inhibiteurs du CYP souvent prescrits en psychiatrie.^{37;52} Finalement, les inhibiteurs du CYP 3A4, tels que l'érythromycine, la fluoxétine, la fluvoxamine, la néfazadone, le kétoconazole

et les inhibiteurs de la protéase peuvent s'avérer toxiques s'ils sont utilisés de façon concomitante avec de la quétiapine.^{37;52;53}

1.3 : L'intervalle QTc en psychiatrie

Historiquement, on a longtemps cru que seuls les médicaments qui ciblèrent le système cardiovasculaire étaient responsables d'effets négatifs sur le cœur. Par contre, avec les années, l'expérience nous a dévoilé que différentes classes de médicaments pouvaient conduire à de graves conséquences sur cet organe. Il est devenu clair dans les 15 dernières années qu'une personne en santé ne prenant aucune médication cardiaque prescrite pouvait mourir subitement d'une maladie cardiovasculaire avec un autre traitement pharmacologique. Jusqu'au début des années 90, les TdP, à la suite d'un allongement de l'intervalle QTc, étaient considérées comme un problème impliquant uniquement des patients avec une affection cardiovasculaire sous médication anti-arythmique ou des patients souffrant d'un syndrome congénital du long QT (LQTS).

Par la suite, on a noté que certains patients prenant de la terfénadine ou de l'astémizole, des produits antihistaminiques, étaient aussi susceptibles de développer des TdP.⁵⁴ Aux États-Unis, les manufacturiers de ces produits ont reçu un avertissement les obligeant à publier, dans le feuillet d'information destiné au patient, un avis mettant en garde contre les effets potentiellement néfastes de leurs produits (*black box*), le type d'avertissement le plus sévère que la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ait publié. Finalement, vers la fin des années 90, ces produits ont été retirés du marché américain à la suite de plusieurs décès survenus chez des gens qui prenaient ces antihistaminiques.^{11;12} Des chercheurs ont découvert que les deux antihistaminiques dépendaient largement du cytochrome P450 3A4 pour leur métabolisme⁵⁵ et que leur utilisation, en combinaison avec des produits qui inhibent cette enzyme, tels que les antibiotiques macrolides comme l'érythromycine et l'antifongique kétoconazole, conduisait à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antihistaminique et favorisait les TdP fatales.^{54;55}

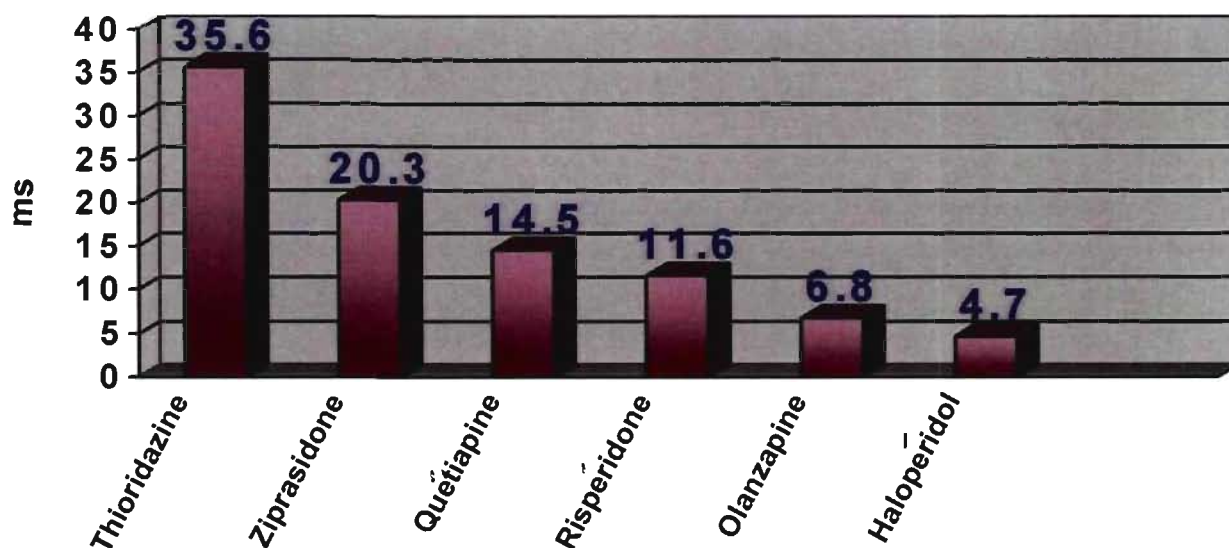
Le retrait du marché des médicaments mentionnés ci-dessus a sensibilisé la communauté scientifique médicale au danger de l'allongement de l'intervalle QTc, ce qui a mené les autorités à entreprendre des études sur les nouveaux agents antipsychotiques

pouvant mener à un tel allongement. Au début des années 1990, soit en même temps qu'avaient été détectés des cas de morts subites reliées aux antihistaminiques, un nouvel agent antipsychotique, sertindole, a été introduit sur le marché européen. Étant donné que les tests cliniques initiaux avaient démontré une corrélation positive entre l'allongement de l'intervalle QTc et la dose de sertindole, le produit n'a pas été commercialisé aux États-Unis. En 1998, l'utilisation de sertindole a été suspendue en Europe en raison des cas de morts subites et d'arythmie grave rapportés.¹³ Même si le produit n'a jamais été introduit aux États-Unis, il a eu un impact majeur pour sensibiliser la communauté médicale aux effets cardiaques des antipsychotiques atypiques.

Le ziprasidone, un antipsychotique atypique, a été approuvé par la FDA en 2001 pour le traitement de la psychose. Un allongement moyen de 10 millisecondes (msec) du QTc dans les phases cliniques initiales du produit avait retardé son approbation en 1998 et rendu nécessaire la réalisation d'études supplémentaires portant spécifiquement sur le QTc. La FDA a déposé une requête auprès du manufacturier du ziprasidone pour qu'il compare les effets du produit ainsi que ceux d'autres antipsychotiques sur l'intervalle QTc. Des formulations orales de thioridazine, d'halopéridol, de rispéridone, d'olanzapine et de quétiapine ont servi de comparatifs.^{56,57} L'étude a été menée avec un groupe de 164 patients à faible risque cardiovasculaire, sevrés de médication, relativement jeunes, de sexe masculin et dont les valeurs de QTc pré-médication étaient similaires. Il avait été préalablement déterminé par la FDA qu'un changement moyen de 10 msec ou plus était notable pour ce genre d'étude.^{56,57} Des six médicaments analysés, quatre ont provoqué un changement moyen de l'intervalle QTc supérieur à 10 msec (**Figure 3**).⁵⁶ Les chercheurs ont trouvé que la thioridazine était la formulation orale qui allongeait le plus le QTc des patients par rapport à l'halopéridol (35,6 msec vs 4,7 msec). Les antipsychotiques atypiques se situaient au centre de cet intervalle. À la lumière de cette étude, les chercheurs ont constaté que la rispéridone était associée à un allongement du QTc supérieur à deux fois celui induit par l'halopéridol. Par contre, la littérature scientifique médicale n'a pas associé la rispéridone à des TdP bien que des rapports de morts subites aient été publiés, tandis que l'halopéridol a été associé à au moins une vingtaine de morts subites avec TdP.^{58,59}

Devant les résultats de cette étude, la FDA a publié un avertissement sur les risques arythmiques associés à la prise de thioridazine (*black box*) même si le produit était sur le marché depuis plusieurs années. Ainsi, en septembre 2005, Santé Canada a décidé de carrément mettre fin à la vente de thioridazine. Les autorités s'étaient inquiétées des cas d'arythmies cardiaques susceptibles de mettre la vie des patients en danger.¹⁴ Toutefois, cet agent demeure disponible à travers un programme d'accès spécial. Bien que les résultats de l'étude en aient surpris plusieurs, la mort subite associée à cette médication est rapportée dans la littérature depuis presque 40 ans.⁶⁰⁻⁶² L'inquiétude grandissante envers l'allongement du QTc, des TdP et des morts subites avec la prise d'antipsychotiques atypiques est basée sur les effets cardiotoxiques de la première génération d'antipsychotiques, mais s'est amplifiée avec la relation antihistaminique/mort subite et le retrait du marché du sertindole dans les années 90.

Figure 3 : Changement moyen de l'intervalle QTc, de la pré-médication jusqu'à l'état d'équilibre de l'antipsychotique



Données tirées de : FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. Briefing document for ZELDOX® CAPSULES (Ziprasidone HCl). July 19 2000. page 78 disponible au : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619bla.pdf>. Accédé le 3 septembre 2006.

Le développement clinique des antipsychotiques atypiques a coïncidé avec un intérêt accru chez les cliniciens et les autorités réglementaires pour l'étude des effets d'une médication non-cardiaque sur l'activité électrique du cœur, en particulier l'intervalle QT. Par ailleurs, des cas rapportés de décès inattendus chez l'adulte et chez une clientèle pédiatrique sous médication psychotrope ont soulevé la possibilité qu'une tachyarythmie ventriculaire soit la cause de ces décès. Bien que le lien direct entre la prolongation de l'intervalle QT, les arythmies et la mort ne soit pas encore prouvé, l'allongement de cet intervalle est maintenant un sujet fréquemment révisé et critiqué dans la littérature scientifique.

1.4 : Électrophysiologie cardiaque et l'intervalle QT

Pour bien évaluer l'effet arythmogène des antipsychotiques, il faut d'abord bien comprendre les fondements de l'électrophysiologie cardiaque. La **Figure 4** représente l'événement électrocardiographique symbolisé typiquement par la dérivation II d'un électrocardiogramme de surface (ECG). L'onde P résulte de la dépolarisation des oreillettes droite et gauche. Le centre rythmogène ou «pacemaker» du cœur est situé dans le nœud sinusal (NS) fixé dans la portion supérieure de l'oreillette droite. Le signal électrique provenant du NS emprunte ensuite des voies préférentielles de conduction qui sont définies par l'anatomie auriculaire pour rejoindre le nœud auriculo-ventriculaire (AV). Dans ce processus, l'oreillette droite est activée. Un quatrième chemin, la branche de Bachmann's, passe du NS à l'oreillette gauche et active ces tissus musculaires. Arrivé au nœud AV, l'influx est retardé pour permettre aux oreillettes de réagir et d'achever leur contraction.

Figure 4 : Électrocardiogramme normal de surface

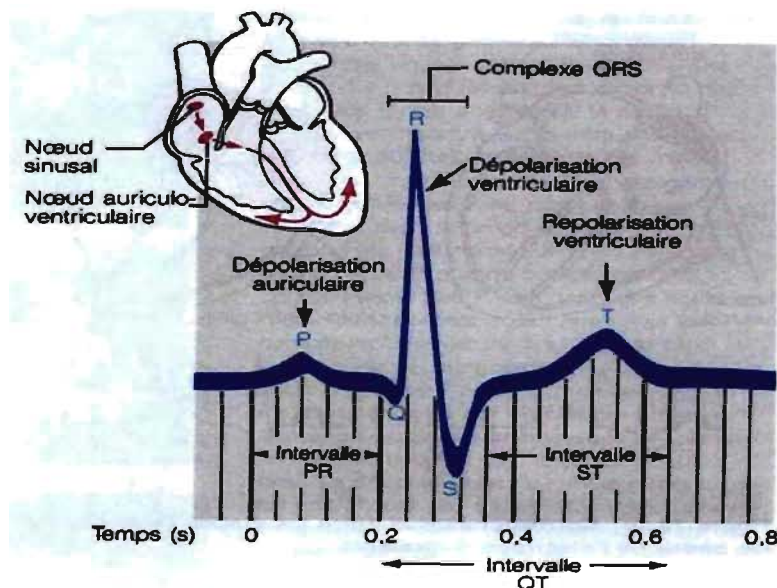


Figure reproduite avec la permission de : Anatomie et Physiologie Humaine, Elaine M Marieb, Édition du Renouveau Pédagogique Inc., Chapitre 19: Système cardiovasculaire : le cœur

Par la suite, le complexe QRS représente la dépolarisation électrique des ventricules droit et gauche. Étant donné que le ventricule gauche est beaucoup plus volumineux que le droit, la force électrique engendrant le complexe QRS résulte principalement du ventricule gauche.

Ce système de conduction cardiaque est spécialement conçu pour que l'activation des oreillettes droite et gauche soit concomitante; ces dernières se contractent de manière à remplir de sang les ventricules avant la contraction ventriculaire. Le remplissage optimal des ventricules avant leur contraction maximise leur volume systolique, c'est-à-dire le volume de sang éjecté par un ventricule à chaque battement.

Suivant la dépolarisation ventriculaire, un processus important surnommé la repolarisation ventriculaire est amorcé. Ce processus de récupération, de rechargement pour ainsi dire, est nécessaire pour rétablir le potentiel de repos. Sur un ECG de surface, le processus de repolarisation est constitué premièrement du segment ST, un événement isoélectrique et, par la suite, de l'onde T qui représente la récupération directionnelle électrique. Finalement, l'intervalle QT représente à la fois la dépolarisation ventriculaire (complexe QRS) et la repolarisation ventriculaire (segment ST + Onde T). Conséquemment, l'intervalle QT est largement dépendant de la repolarisation ventriculaire.

1.4.1 : Le potentiel d'action cardiaque et les effets des antipsychotiques atypiques sur la repolarisation

Contrairement à l'électrocardiogramme de surface, qui représente la force électrique nette du potentiel d'action cardiaque dans le temps à un point sur la surface du corps, la **Figure 5** évoque le potentiel d'action d'une seule cellule musculaire ventriculaire. Dans chacune des cellules du myocarde, ce potentiel d'action est obtenu par des canaux de structure moléculaire complexe situés sur la membrane cellulaire. Ces canaux régulent le passage d'ions à travers les cellules cardiaques.

Figure 5 : Potentiel d'action cardiaque

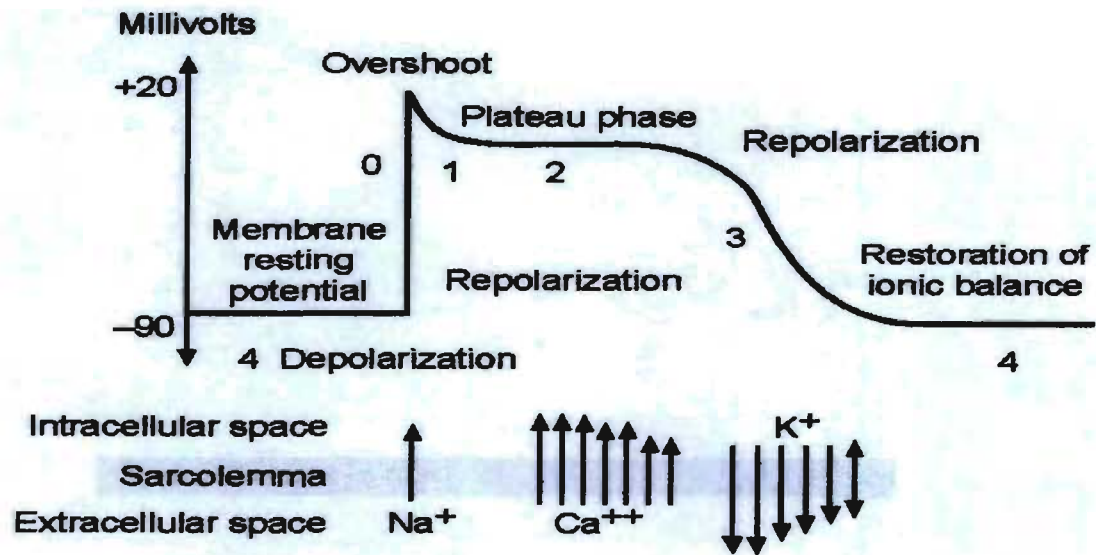


Figure reproduite avec la permission de : Vieweg WV. New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2003;5: 205-215

D'abord, le ratio entre le potassium (K^+) extracellulaire et le K^+ intracellulaire détermine le potentiel de repos de la membrane. (Phase 4). Par la suite, la vague de dépolarisation (Phase 0) dans le tissu ventriculaire est causée par le mouvement rapide et momentané d'ions de sodium (Na^+) de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, processus communément nommé «courant sodique rapide». Cette phase coïncide largement avec le complexe QRS sur un ECG. La phase 1 représente une repolarisation initiale, déclenchée par une sortie transitoire des ions K^+ vers l'extérieur de la cellule du myocarde, favorisant l'état de la cellule à devenir plus négative. Cette descente est arrêtée temporairement par l'activation de canaux calciques (Ca^{2+}) que l'on surnomme la phase «plateau» (phase 2). Cette étape joue un rôle déterminant dans la durée du potentiel d'action et est régulée par l'équilibre entre les canaux compétitifs, incluant l'entrée de calcium par les canaux de type-L et la sortie de K^+ par les canaux potassiques. Finalement, la repolarisation (phase 3) résulte de l'inactivation des courants Ca^{2+} associée à une augmentation des courants potassiques vers l'extérieur de la cellule, rendant celle-ci de plus en plus négative pour

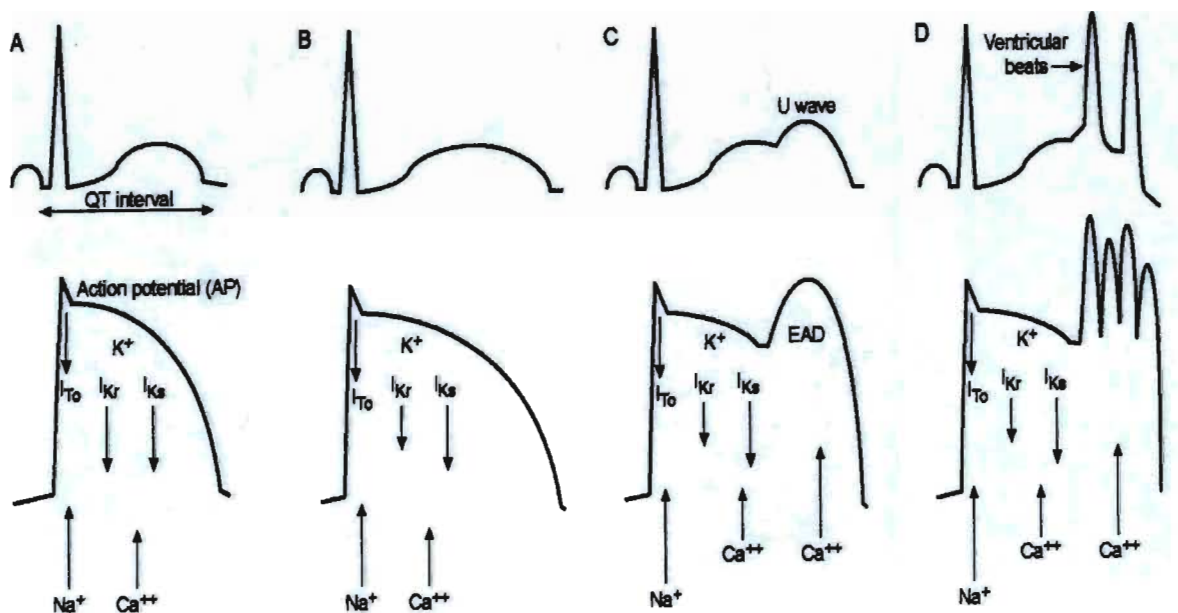
qu'elle puisse retrouver son potentiel de repos (phase 4). Il est important de saisir que la tendance soutenue du potentiel d'action vers le bas (phase 3) résulte principalement des activations des canaux potassiques spécifiques que l'on surnomme la composante rapide (I_{Kr}) et lente (I_{Ks}) du courant K^+ à rectification retardée.

La défaillance des canaux ioniques peut conduire à un excès de charges positives intracellulaires par le processus d'un écoulement inadéquat d'ions potassiques ou l'écoulement excessif des ions sodiques et/ou calciques. L'excès de charges des ions positifs intracellulaires prolonge la repolarisation ventriculaire ayant pour conséquence un allongement de l'intervalle QT sur un ECG de surface.⁶³⁻⁶⁵

Des études ont déjà démontré que les antipsychotiques atypiques allongent l'intervalle QT d'un ECG de surface chez l'humain.^{56;57;65} De même, certains chercheurs ont confirmé, par des modèles expérimentaux, la capacité des atypiques à bloquer les canaux potassiques I_{Kr} et I_{Ks} .^{26;28;66;67} En fait, cette classe de médicaments affecte principalement la fin de la phase 2 et la phase 3 en ce qui a trait à la diminution de l'écoulement du potassium, rendant certaines cellules musculaires cardiaques moins homogènes et allongeant ainsi leur potentiel d'action.

La réduction du courant potassique à l'extérieur de la cellule et/ou un excès de courant positif vers l'intérieur augmente le potentiel d'action et conditionne les cellules du myocarde à développer des post-dépolarisations précoces (EAD).⁶⁸⁻⁷⁰ Celles-ci se développent principalement dans les cellules de Purkinje du myocarde qui sont dépolarisées durant la phase 2 et 3, tout juste avant que la repolarisation soit complétée. La prolongation du potentiel d'action permet la réactivation des canaux Na^+ et/ou des canaux calciques de type-L créant des EAD (**Figure 6**). La présence de ces dépolarisations provoque de plus en plus de potentiels d'action prématurés, interrompant la phase de repolarisation. De multiples foyers ectopiques d'extrasystoles ventriculaires sont ainsi créés, ce qui peut potentiellement mener à des TdP.⁷¹

Figure 6 : ECG, potentiel d'action et torsades de pointes



- Potentiel d'action (AP) normal et ECG correspondant
 - Les courants ioniques (\uparrow) entrant dans la cellule augmentant la durée du AP
 - Les courants ioniques sortant de la cellule (\downarrow) réduisant la durée du AP
 - Le balancement net des courants entrant et sortant indique la durée de l'intervalle QT

- Un mauvais fonctionnement des courants sortants potassiques I_{Kr} et/ou I_{Ks} présents chez les sujets avec un intervalle QT allongé d'origine médicamenteuse ou dû à un syndrome du LQTS
 - Un écoulement affaibli du potassium résulte en un accès des courants nets entrants (\uparrow) et prolonge le AP

- Cette altération des courants potassiques sortants recrute des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants créant un courant entrant supplémentaire
 - Cette augmentation prolongée du AP peut développer des EAD

- Certaines EAD atteignent le seuil d'amplitude et déclenchent des extrasystoles \rightarrow torsades de pointes

Figure reproduite avec la permission de : Vieweg WV. New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2003;5: 205-215

1.4.2 : Une arythmie de type torsade de pointes

La TdP, qui signifie littéralement déformation ou torsion des pointes, est une tachycardie ventriculaire polymorphique dans laquelle la morphologie du complexe QRS diffère d'un battement à l'autre (**Figure 7**). Deux formes de cette arythmie existent. La

première est de nature congénitale (syndrome génétique) et la deuxième est d'origine médicamenteuse. Les TdP se présentent toujours dans le cadre d'une prolongation de l'intervalle QT et causent des symptômes pouvant varier d'un léger étourdissement à la syncope. De plus, la TdP est une arythmie très instable. Elle peut s'arrêter spontanément ou se détériorer en fibrillation ventriculaire, et de manière ultime, provoquer un arrêt cardiaque. Comme évoqué précédemment, les marqueurs électrophysiologiques des TdP incluent la baisse nette des courants de la repolarisation qui conduit à l'allongement de l'intervalle QT, l'augmentation de l'hétérogénéité du potentiel cardiaque et finalement la création d'EAD pouvant mener à une arythmie de type torsade de pointes.

Figure 7 : ECG d'un patient avec un LQTS durant deux épisodes de torsades de pointes

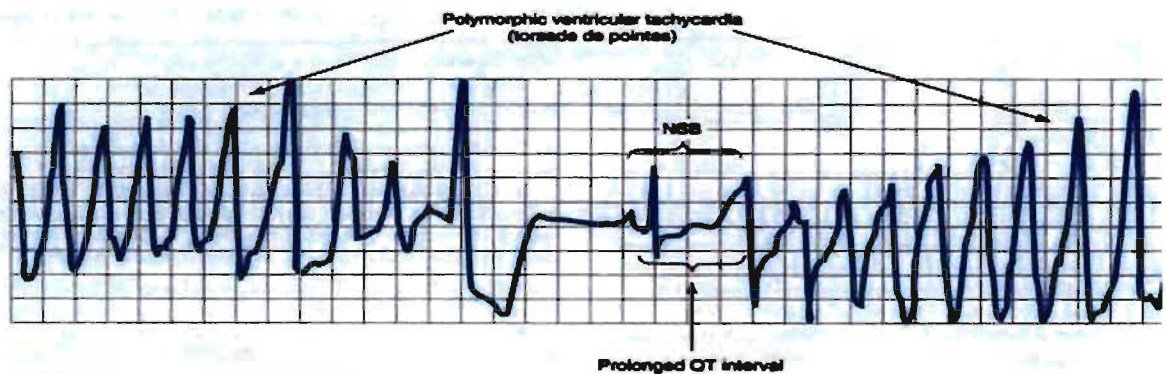


Figure reproduite avec la permission de : Basic and Clinical Pharmacologie, 10^e édition. Bertram G. Katzung. Édition McGraw-Hill Companies. Chapitre 14: Agent used in cardiac arrhythmias.

1.4.3 : Mesure de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT est un marqueur physiologique fréquemment utilisé pour prédire le potentiel arythmogène d'un agent pharmacologique.⁹ Par contre, pour mesurer cet intervalle, on doit clarifier certaines choses car plusieurs facteurs compliquent cette tâche. Par exemple, la fin de l'onde T peut être difficile à identifier avec précision lorsque le bras descendant de l'onde T rencontre la ligne isoélectrique d'un ECG de

surface. (**Figure 8 A**). Chez certains patients, une onde U séparée peut apparaître après l'onde T. Cette onde U, qui correspond possiblement à une repolarisation tardive des cellules du myocarde moyen, devrait être incluse dans la mesure de l'intervalle QT seulement si elle est suffisamment large et semble se fusionner avec l'onde T (**Figure 8 B**).⁷² Pour faciliter la mesure de l'intervalle QT, certains auteurs proposent d'enregistrer l'ECG sur papier à une vitesse de 50 mm/sec pour mieux décortiquer la fin de l'onde T, tandis que d'autres suggèrent d'utiliser la dérivation II, à une vitesse de 25 mm/sec pour mesurer le QT, car l'onde U est moins proéminente dans cette dérivation.⁷³⁻⁷⁵

Figure 8 : Exemples de mesure manuelle de l'intervalle QT

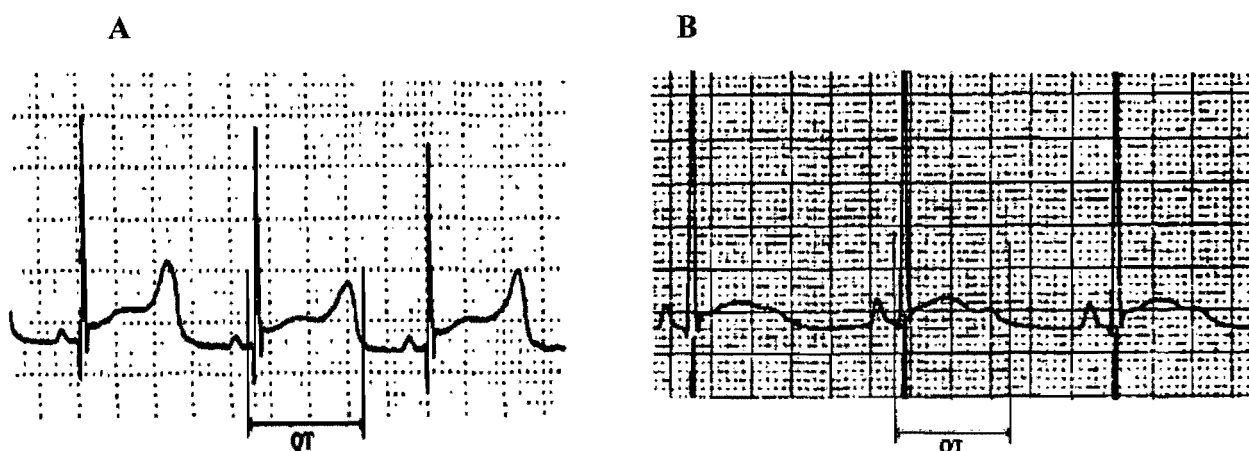


Figure reproduite avec la permission de : Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Quarterly* 2003;74: 291-306

Certains chercheurs mesurent manuellement l'intervalle QT, tandis que d'autres préfèrent utiliser la valeur enregistrée par un appareil d'interprétation automatique. Il est généralement accepté que la mesure manuelle est la plus fiable, en raison de l'incapacité des systèmes automatiques à définir précisément la fin de l'onde T et/ou de différencier l'onde T de l'onde U.^{70;72;76-79} Indépendamment de l'approche utilisée, la constance est maximisée en ayant tous les ECG interprétés et réinterprétés par un lecteur central.

Non seulement est-il difficile de bien mesurer l'intervalle QT mais ce marqueur physiologique peut aussi varier selon la fréquence cardiaque. Puisque le QT diminue au fur et à mesure que la fréquence cardiaque accélère et vice-versa, une formule de correction est

utilisée et a donné naissance au QT corrigé (QTc). Elle sert à uniformiser le QT indépendamment de la fréquence cardiaque de la personne. Plusieurs formules de correction ont été suggérées pour calculer le QTc, mais celle qui demeure de loin la plus utilisée en recherche et en clinique est la formule de Bazett.⁷⁹⁻⁸¹ Cette dernière divise le QT par la racine carrée de l'intervalle RR qui le précède : $QTc = QT/\sqrt{RR}$. Cette formule, connue pour être non linéaire à des fréquences cardiaques extrêmes (< 50 et > 90 battements/minutes) est fréquemment utilisée et simplifie la comparaison.⁸² D'autres formules sont disponibles et certaines proviennent d'études incluant des sujets pédiatriques, mais ces dernières ne sont utilisées que marginalement dans la littérature scientifique et clinique.^{79,81} Il est à noter que, dans des conditions de repos avec un pouls variant entre 60 et 90 battements/minute, la plupart des formules donnent des résultats quasi équivalents pour le diagnostic du QTc prolongé.⁷⁹ Par contre, certains auteurs ont argumenté que la relation QT/RR fait preuve d'une trop grande variabilité inter-individuelle et qu'une formule unique devrait être établie pour chaque sujet.^{83;84} Le calcul et l'utilisation d'un facteur de correction spécifique, basé sur l'ECG obtenu en pré-traitement de la population à l'étude, pourrait consister en une solution plus pratique, particulièrement pour les études cliniques. Ainsi, utilisant cette méthode, la formule idéale suggérée pour une population adulte de patients schizophrènes serait: $QTc = QT/RR^{0.4}$.⁸⁵ Pour une population d'enfants et d'adolescents de 6 à 17 ans avec trouble de déficit d'attention et hyperactivité, cette formule différerait pour donner: $QTc = QT/RR^{0.38}$.⁸⁶ Malgré tous les efforts pour trouver la formule de correction idéale, ces deux dernières équations de correction du QT ne sont pas transférables à la population générale ni même à une population psychiatrique adulte et pédiatrique. Car certains pourraient argumenter que ces formules sont propres à la population à l'étude et non à une clientèle avec des diagnostics différents. Bref, outre la formule de correction utilisée, l'intervalle QT devrait être mesuré manuellement, préférablement en utilisant l'une des dérivations provenant des membres (dérivations périphériques), et être moyenné sur trois à cinq battements.⁷² Finalement, il serait préférable de mesurer l'intervalle QTc durant le temps de concentration sérique maximal (T max) de la médication qui prolonge le QTc.⁷²

1.4.4 : Évaluation de l'intervalle QTc

Actuellement, la durée de l'intervalle QTc sur un ECG de surface semble être le meilleur paramètre pour évaluer l'instabilité de la repolarisation ventriculaire.⁹ Bien que la réputation du QTc nous dévoile des variations inter- et intra-individuelles considérables, des tentatives ont été avancées pour définir une limite supérieure normale. Pour déterminer le risque proarythmique, il a été proposé que le QTc maximum sur un ECG de surface soit le plus prédictif d'événements cliniques.⁹ La limite supérieure normale pour la durée du QTc chez les enfants et adolescents a été suggérée en s'appuyant sur des études sur le LQTS. Elle est présentement définie comme étant de 450 msec pour les garçons et 460 msec pour les filles.^{77;87;88} Les mêmes limites supérieures normales ont été établies par l'équipe de Rijnbeek et al., alors qu'ils ont mesuré plusieurs paramètres électrocardiographiques sur 1912 enfants âgés de 11 jours à 16 ans, dans le but de mettre à jours de nouvelles limites normales de l'ECG pédiatrique. Une autre étude, effectuée sur 158 enfants âgés de 1 à 15 ans, a proposé les valeurs de QTc de < 440 msec comme étant normales, 440-460 msec comme étant limites et > 460 msec comme étant allongées pour ce groupe d'âge.^{79;89}

Pour une mesure de QTc donnée, les résultats des études divergent, à savoir si les changements du QTc doivent être premièrement rapportés comme un maximum ou plutôt une moyenne de changement à partir de la valeur de base personnelle, ou s'ils doivent être comparés à une valeur de la limite supérieure normale. Les chercheurs ignorent laquelle de ces méthodes de comparaison est la plus prédictive d'événements défavorables. Cependant, une revue de la littérature de plusieurs cas de TdP a permis de conclure qu'il y avait un risque substantiel de ce type d'arythmie seulement lorsque le QTc était supérieur à 500 msec.⁸¹ De plus, d'autres auteurs rapportent qu'un allongement individuel égal ou supérieur à 60 msec place le sujet devant un risque d'arythmie, indépendamment de la valeur initiale du QTc.^{10;90} En somme, il faut garder un esprit critique car plusieurs études sur la prolongation du QTc et les risques cardiaques ont été menées auprès d'adultes avec une affection cardiaque préexistante. La généralisation de ces données à une population pédiatrique recevant une médication psychotrope est donc risquée.

En résumé, la relation précise entre l'allongement de la repolarisation et les risques d'arythmie ventriculaire grave demeure irrésolue.⁹¹ De plus, l'importance de l'allongement du QTc chez un individu ne reflète pas de manière fiable le risque réel de TdP et d'une mort subite. Toutefois, l'allongement isolé du QTc est présentement un marqueur physiologique utile dans le cadre d'études cliniques et en recherche. Actuellement, la majorité des médicaments antipsychotiques disponibles sur le marché affectent le QTc.⁷³ À la lumière des connaissances actuelles, et à défaut d'une meilleure technique de mesure, les professionnels de la santé auraient avantage à faire preuve de prudence et à suivre de près l'allongement de cet intervalle lorsqu'ils songent à prescrire une médication antipsychotique aux enfants et adolescents.

1.5 : Facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QTc

Indépendamment du risque d'arythmies ventriculaires induit par l'administration d'antipsychotiques atypiques, certains facteurs peuvent influencer quelques paramètres électrocardiographiques de l'ECG pédiatrique. En fait, il y a plusieurs raisons qui expliquent la prolongation du QTc en dépit de la médication. Il est important de comprendre la relation entre la susceptibilité d'un cœur aux arythmies et les effets des antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QTc.

1.5.1 : Syndrome du long QT congénital (LQTS)

Étant donné que les canaux ioniques de la membrane cellulaire du myocarde sont des protéines qui sont codées par des gènes, plusieurs études génétiques sur les anomalies des canaux ioniques se sont avérées fort enrichissantes. Elles nous ont d'abord permis de comprendre le rôle que ces canaux pouvaient jouer sur la repolarisation ventriculaire ainsi que leurs contributions à la prolongation du QTc. Certaines anomalies congénitales des canaux ioniques cardiaques, comme les LQTS, peuvent mener à une prolongation de la repolarisation et à une arythmie de type TdP.⁹² En se basant sur les gènes des canaux ioniques qui sont affectés ainsi que le type de mutation, les formes congénitales du LQTS peuvent être divisées en sous-groupes variant de LQT1 à LQT6.⁹³

LQT1 (KvLQT1) est la forme congénitale la plus commune des LQTS et elle résulte d'une mutation des canaux KvLQT1 (aussi connu dans la littérature comme les canaux KCNQ1).⁹⁴ Elle représente à elle seule près de 46 % des cas de LQTS.⁹⁴ Le canal ionique KvLQT1 (KCNQ1) est une unité accessoire α de la composante lente du courant K^+ à rectification retardée, $I_{Ks} = KvLQT1 + MinK$.^{95;96} Tel que mentionné dans la section 1.4.1, I_{Ks} est un courant potassique déterminant dans le contrôle de la repolarisation du potentiel d'action cardiaque. Ce courant travail de concert avec la composante rapide I_{Kr} du courant K^+ à rectification retardée pour mettre fin à la phase plateau (phase 2) du potentiel d'action et initier la repolarisation (**Figure 5** et **Figure 6**). Toutes les mutations des canaux KvLQT1 identifiées à ce jour provoquent une réduction ou perte de fonction du canal ionique, ce qui réduit le courant K^+ I_{Ks} et subséquemment engendre un délai dans la repolarisation du potentiel d'action.

Le LQT2 est la seconde forme de LQTS congénital la plus répandue. Résultant d'une mutation du canal HERG (aussi connu comme le canal KCNH2), elle constitue 40% des cas de LQTS.^{94;97} HERG est une sous-unité accessoire α de la composante rapide du courant K^+ à rectification retardée, $I_{Kr} = HERG + MiRP1$. Tout comme I_{Ks} , I_{Kr} est un déterminant majeur dans la repolarisation du potentiel d'action. Toutes les mutations de HERG réduisent le courant K^+ et occasionnent un délai dans la repolarisation du potentiel d'action en raison de la perte ou de la réduction du courant I_{Kr} . Le dysfonctionnement des canaux HERG n'est pas uniquement de cause congénitale, mais peut être également occasionné par une forme acquise du LQTS.⁹⁷ En fait, un sous-ensemble de patients avec des mutations de canaux ioniques latents et une manifestation incomplète de leur phénotype ont semblé être davantage prédisposés à un allongement du QTc d'origine médicamenteuse et ainsi qu'à des arythmies de type TdP.⁹⁸

LQT3 est une forme de LQTS qui implique l'augmentation des fonctions des canaux sodiques voltage dépendant responsable à la dépolarisation des cellules du myocarde. Elle représente environ 7 % des LQTS congénitaux.⁹⁴ Cette mutation du gène SCN5A maintient anormalement la dépolarisation et en conséquence prolonge le potentiel d'action.⁹⁹

Le LQT5 représente environ 5 % des LQTS congénitaux et provient d'une mutation du canal MinK.¹⁰⁰ Ce canal est une sous-unité accessoire de KvLQT1. Ensemble, MinK et KvLQT1 forment un canal fonctionnel qui régule le courant potassique I_{Ks} . Tout comme les mutations du canal KvLQT1, le bouleversement du canal MinK inhibe le courant I_{Ks} et affecte la repolarisation du potentiel d'action. Le LQT6, une autre forme de LQTS congénital qui affecte la repolarisation, est la conséquence d'une mutation du canal MiRP1. Ce petit canal semblable au MinK est toutefois une sous-unité accessoire du canal HERG. Les canaux MiRP1 et HERG réunis forment un canal fonctionnel qui contrôle le courant $K^+ I_{Kr}$.¹⁰¹ Cette perte de fonctionnalité, liée à la mutation de MiRP1, a été constatée dans le LQT6 et prolonge la durée du potentiel d'action en inhibant le courant I_{Kr} .

1.5.2 : Le sexe et l'intervalle QTc

L'influence du genre sur certains paramètres électrocardiographiques a été mentionnée dans un petit nombre de rapports et d'études.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Par contre, durant l'enfance, le sexe ne semble pas avoir une influence majeure sur la mesure des intervalles électrocardiographiques. Mais l'étude récente de Rijnbeek et al. menée sur 1912 enfants âgées de 11 jours à 16 ans a révélé des intervalles QRS légèrement plus élevés chez les garçons dans tous les groupes d'âge de l'étude. Quant à l'intervalle QT, le sexe des enfants pré-pubertaires ne semblait pas influencer ce paramètre électrocardiographique. Enfin, le sexe féminin semble avoir un QTc plus allongé après la période pubertaire et cet allongement se maintient durant la période de l'adolescence et l'âge adulte.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Cette différence du QTc entre les sexes semble davantage relié à l'âge et plus spécifiquement au changement hormonal durant la puberté.

La différence entre les sexes et l'intervalle QT a été distinguée originellement dans les années 1920 quand Bazett a décrit que les femmes avaient un QTc plus allongé que les hommes.⁸⁰ Durant l'âge adulte, les enregistrements d'ECG ont démontré une fréquence cardiaque de repos (FC) plus élevée chez les femmes, ainsi qu'un QTc plus allongé que chez les hommes.¹⁰⁸ Aussi, une relation entre le sexe et le QTc en présence de mutation des canaux HERG et KvLQT1 a été établie. En fait, dans les syndromes congénitaux LQT1 et

LQT2, la moyenne du QTc des hommes s'est avérée moins élevée que celle des femmes (âge > 16 ans), tandis qu'aucune différence n'était perceptible à un âge inférieur à 16 ans.¹⁰⁹ Par contre, durant l'enfance, le risque de TdP était significativement plus élevé chez les garçons que chez les filles en comparant les LQT1, tandis qu'il n'y avait aucune différence significative entre les sexes pour les LQT2.¹¹⁰ Toutefois, durant l'âge adulte, les femmes avec un LQT1 et LQT2 ont un risque significativement plus élevé de développer un événement cardiaque que les hommes.¹¹⁰ En effet, la prévalence des femmes présentant une TdP est de 71,4%, ce qui fait du sexe féminin le facteur de risque le plus important pour ce type d'arythmie.¹¹¹

1.5.3 : L'âge et l'intervalle QTc

Depuis les études de l'équipe de Rijnbeek et al., des nouvelles normes et limites de l'ECG pédiatrique ont été établies en fonction de l'âge. En effet, la FC diminue substantiellement avec l'âge.¹⁰⁴ Cette diminution dans la fréquence cardiaque de repos durant la croissance est accompagnée par une augmentation de la durée de l'onde P, de l'intervalle PR et du complexe QRS.¹⁰⁴ De plus, l'âge demeure un facteur important influençant l'intervalle QTc, car avant la puberté, il n'y a pas de différence entre les sexes. Les données recueillies par Rijnbeek et al. ont révélé un QTc plus allongé mais uniquement chez les filles de plus de 12 ans.¹⁰⁴ D'ailleurs, d'après leurs données pédiatriques, d'autres auteurs ont suggéré que le sexe féminin avait une influence sur le QTc seulement pour le groupe d'âge des 13-16 ans.¹¹² Ainsi, l'étude de Pearl et al. a démontré un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les filles âgées de 14 ans et plus.¹¹³ Cependant, cette différence entre les sexes à la puberté semble être plutôt causée par une diminution de l'intervalle QTc chez les garçons, que par une prolongation du QTc chez les filles.¹⁰⁵ Ainsi, la testostérone semble jouer un rôle important dans la modulation de la repolarisation cardiaque.¹¹⁴

1.5.4 : Les maladies cardiovasculaires et l'intervalle QTc

Une relation a bien été établie entre la prolongation de l'intervalle QTc et le risque accru de coronaropathie, d'arythmie ventriculaire et de mort subite lorsqu'une personne

souffre de LQTS congénital ou après un infarctus du myocarde.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Chez les patients atteints de diabète, une prolongation du QTc est associée à des neuropathies du système autonome, une néphropathie ainsi qu'à une cardiopathie ischémique. Parmi les personnes âgées mais aussi la population saine adulte, les sujets avec une prolongation du QTc ont démontré une augmentation des risques de coronaropathies et de décès d'origine cardiaque.^{118;119} Dans l'étude *Zutphen*, le risque des mortalités cardiaques associé à un allongement du QTc est de deux à quatre fois plus important chez l'homme d'âge moyen et de trois fois plus important chez les hommes plus âgés.¹²⁰ Une étude plus récente a tenté d'établir une relation entre les risques de maladie cardiovasculaire (indice de masse corporelle, pression artérielle, glycémie à jeûn, cholestérol, tabagisme, etc.) et la prolongation de l'intervalle QTc chez des sujets sains et de bas âge (22-25 ans). Une analyse à régression multiple a démontré que le QTc a une relation positive avec le glucose sanguin chez les femmes et la pression artérielle chez les sujets masculins.¹²¹ Les auteurs suggèrent que la mesure du QTc soit un marqueur utile chez les jeunes sujets pour dépister certains facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

1.5.5 : La bradycardie et l'intervalle QTc

Tel que mentionné à la section 1.4.3, plus la fréquence cardiaque est basse, plus la repolarisation est longue. Une bradycardie marquée et chronique causée par un rythme sinusal lent, une hypothyroïdie ou une hypothermie, peut augmenter les risques de développer une TdP par la prolongation du QTc dans les cellules du myocarde et de Purkinje en raison de la prolongation du temps de repolarisation.^{81;122} Il est bien connu que lorsque le canal HERG est bloqué à des fréquences cardiaques plus basses, la prolongation du temps de repolarisation est plus importante.^{122;123} Cette caractéristique, dépendante du blocage des canaux HERG et de la bradycardie, est soupçonnée d'être responsable de l'allongement de l'intervalle QT et, ensuite, du développement des EAD observées à de faibles fréquences cardiaques.

1.5.6 : Déséquilibre ionique et intervalle QTc

Une perturbation des électrolytes, particulièrement l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, peuvent contribuer ou causer une prolongation de l'intervalle QTc.¹²⁴ Certains facteurs peuvent favoriser l'état hypokaliémique, incluant la prise de diurétiques, le vomissement et la diarrhée excessive. Même un état postprandial pourrait être associé à l'hypokaliémie. Certains chercheurs ont trouvé que l'anxiété et l'exercice intense étaient associés à l'hypokaliémie.¹²⁵ Ces mêmes auteurs ont observé une concentration sérique de K^+ plus basse chez les patients extrêmement agités, lorsque comparés à ceux qui l'étaient moins.

Sur une base cellulaire, dans le cas d'une sévère déficience potassique, une dépolarisation précoce de la membrane cellulaire du myocarde peut survenir. Par contre, plus récemment, il a été démontré que le mécanisme de la prolongation de l'intervalle QTc dans des conditions de faible concentration extracellulaire de K^+ , était basé sur une inactivation rapide des canaux HERG.¹²⁶ Cette inactivation mènerait à une diminution générale des courants de sortie K^+ et prolongerait la repolarisation. Aussi, la déficience en magnésium a été suggérée comme étant un facteur précipitant les LQTS et les TdP. Comme pour le K^+ , une baisse des concentrations extracellulaires de magnésium serait associée à une anomalie de dépolarisation, de repolarisation et de troubles d'automaticité. Contrairement au K^+ , le mécanisme par lequel l'hypomagnésémie génère des anomalies dans le potentiel d'action n'est pas clairement défini.¹²⁷

1.5.7 : Facteurs pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et intervalle QTc

Il est maintenant clair que de nombreux médicaments issus de classes thérapeutiques différentes peuvent être à l'origine de l'extension significative de l'intervalle QTc.¹²⁸ Affectant les courants K^+ I_{Kr} et I_{Ks} , ainsi que leurs canaux correspondants (HERG et KvLQT1), ces agents perturbent la synchronisation individuelle des cellules cardiaques durant la repolarisation. Parmi ces médicaments, on retrouve notamment des antiarythmiques (quinidine, amiodarone et sotalol), des antihistaminiques (astémizole et

terfénadine), des antibiotiques (érythromycine, clarithromycine et clindamycine), des antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et la venlafaxine) ainsi que des neuroleptiques classiques et atypiques. Une liste détaillée et actualisée des médicaments pouvant considérablement allonger l'intervalle QTc peut être consultée sur le site Internet suivant: www.qtdrugs.org.

De nombreux patients souffrant de maladie mentale, y compris la clientèle pédiatrique, prennent plus d'un médicament à la fois. Dans ce contexte, la polypharmacie est la règle plutôt que l'exception. La polypharmacologie peut englober plusieurs types de neuroleptiques, d'autres psychotropes ou bien des médicaments employés pour d'autres pathologies. Les risques liés à la polypharmacie se divisent principalement en deux : 1) la possibilité que le patient reçoive plusieurs médicaments capables d'allonger l'intervalle QTc de manière significative et 2) la possibilité que le patient reçoive un médicament capable d'inhiber le système enzymatique du cytochrome (CYP) hépatique chargé du métabolisme de l'antipsychotique atypique, particulièrement les isoformes CYP 1A2, 2D6 et 3A4. Cette inhibition enzymatique peut être à l'origine d'une élévation des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques atypiques et ainsi entraîner davantage une prolongation de l'intervalle QTc. Finalement, il existe certaines formes de polymorphismes génétiques modulant l'activité de ces enzymes. Par conséquent, ces polymorphismes génétiques affecteraient grandement les concentrations plasmatiques des antipsychotiques atypiques.¹²⁹ L'une de ces perturbations génétiques la plus connue implique la défaillance de l'enzyme CYP 2D6, qui a pour effet de diminuer l'oxydation de ses substrats. Par conséquent, avec des doses thérapeutiques recommandées de rispéridone, les jeunes enfants et adolescents verraient leurs concentrations sériques augmenter, ce qui est souvent accompagné d'une aggravation des effets secondaires.¹³⁰

En conclusion, les facteurs de risque mentionnés dans cette section ont leur importance et plusieurs ont été identifiés comme pouvant influencer le potentiel arythmique d'une population. Toutefois, l'incertitude entourant l'allongement de l'intervalle QTc d'origine médicamenteuse persiste dans la littérature. Bien que certains se montrent rassurants sur l'utilisation des agents pharmacologiques en psychiatrie, plusieurs experts

insistent sur la pertinence de la surveillance des ECG lors de l'utilisation d'une médication psychotrope.^{23;131-135} Ces indications sur le suivi cardiovasculaire ont contribué à faire réfléchir considérablement sur la problématique de la sécurité cardiovasculaire en psychiatrie et plus spécifiquement chez les patients pédiatriques.

Chapitre 2 : Méthodologie

2.1 : Objectifs

OBJECTIF PREMIER :

Le but de cette étude était premièrement d'évaluer les changements de l'ECG pédiatrique lors de la prise orale de rispéridone, d'olanzapine ou de quétiapine chez une clientèle d'enfants et d'adolescents suivis dans le programme de pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies. De plus, cette étude souhaitait évaluer l'impact des facteurs de risques tels que l'âge et le sexe sur l'intervalle QTc auprès de cette même clientèle pédiatrique.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- ❑ Comparer l'évaluation automatique de l'intervalle QTc du système électrocardiographique avec celle tirée d'une mesure manuelle par un cardiologue pédiatre aveugle à la médication et au dosage.
- ❑ Analyser l'impact de la prise orale de rispéridone, d'olanzapine et de quétiapine sur le gain de poids et l'indice de masse corporelle chez une clientèle d'enfants et d'adolescents suivis dans le programme de pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies.

2.2 : Hypothèses

Parmi les quatre antipsychotiques atypiques disponibles au Canada, nous avons décidé d'exclure la clozapine en raison de son utilisation limitée en pédopsychiatrie et de sa place en 2^e ou 3^e intention dans les lignes directrices de traitement.^{6,37} À la lumière des informations présentées en introduction, nous nous attendions à ce que la prise de rispéridone, de quétiapine et/ou d'olanzapine en monothérapie ou en polythérapie pharmacologique chez une clientèle pédiatrique âgée entre 5 à 17 ans, prolongerait l'intervalle QTc à l'ECG. La littérature nous indique que cet effet est plus prononcé avec la quétiapine et moins présent avec l'olanzapine chez les adultes.^{56,57} La rispéridone est le seul

des trois atypiques associé à un cas de mort subite chez un patient adulte.⁶⁵ De plus, un cas d'allongement de l'intervalle QTc chez un garçon de 7 ans a été signalé alors qu'il prenait une faible dose de rispéridone soit 1 mg par jour.¹³⁶ Les cas rapportés de prolongation de l'intervalle QTc avec la quétiapine résultent plutôt de la toxicité engendrée par un surdosage.^{30;137;138} Finalement, seulement un cas d'allongement du QTc (de 412 à 485 msec) a été signalé chez l'adulte avec une forte dose d'olanzapine (40 mg).¹³⁹ Ce dernier agent est considéré plus sécuritaire à cet égard que les autres atypiques lorsqu'il est prescrit à faible dose.²³ D'ailleurs, il ne fait pas partie de la liste des agents connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QTc.¹⁴⁰

En ce qui concerne les autres paramètres électrocardiographiques, les antipsychotiques atypiques sont reconnus pour allonger l'intervalle PR, mais à un degré moindre que l'intervalle QTc.^{33;34;141} En fait, une prolongation de l'intervalle PR ainsi que des cas de bloc auriculoventriculaire de premier degré ont été signalés avec des doses thérapeutiques d'olanzapine chez l'adulte.¹⁴² De plus, étant donné que ces agents ont des propriétés anticholinergiques et la capacité de bloquer les récepteurs adrénergiques α_1 , il est probable que cette médication ait une incidence sur l'augmentation de la FC de notre population pédiatrique.³⁷

Comme mentionné à la section 1.5, l'âge est un facteur très important pour l'intervalle QTc. Durant la puberté, une différence du QTc entre les sexes est rapportée.¹⁰⁵ Nous nous attendions à ce que la population pédiatrique de sexe féminin présente un QTc plus allongé en pré- et post-médication que celui des garçons et que cette différence s'avère évidente uniquement après les âges de la puberté (≈ 12 à 14 ans) mais au contraire, le sexe de l'enfant ne semble pas avoir une influence majeure sur l'intervalle QTc, qui dépend principalement de l'âge. En fait, la limite normale du QTc établie chez les filles est légèrement plus élevée mais uniquement après l'âge pubertaire.¹⁴³ Toutefois, durant l'âge adulte, le sexe féminin est plus susceptible aux allongements de l'intervalle QTc ainsi qu'aux TdP d'origine médicamenteuse.¹¹¹ Nous prévoyons donc que le sexe sera un facteur de risque important chez notre population pédiatrique en ce qui concerne l'allongement de l'intervalle QTc.

Les cliniciens se réfèrent fréquemment aux mesures du QTc des appareils avec interprétation automatique comme moyen rapide pour vérifier sa prolongation. Par contre, plusieurs considèrent la mesure manuelle comme étant plus précise.^{70;72;78} Les avantages de cette approche sont discutés à la section 1.4.3. En fait, une étude récente sur l'analyse des changements électrocardiographiques chez une population pédiatrique traitée avec de la ziprasidone a révélé une faible concordance ($\kappa = 0.25$) entre l'analyse automatique et manuelle pour identifier un intervalle QTc prolongé (≥ 440 msec).¹⁴¹ En utilisant la mesure manuelle comme méthode étalon, la sensibilité de l'appareil automatique pour détecter une prolongation était seulement de 25 % et la spécificité de 95 %.¹⁴¹ En fait, dans ce contexte, la sensibilité indique la capacité d'un examen (ECG automatique) à identifier correctement un allongement du QTc avec une prolongation bien définie par mesure manuelle. En revanche, la spécificité d'un examen indique sa capacité à identifier correctement les personnes sans pathologie, c'est-à-dire avec aucun allongement du QTc défini par la mesure manuelle. Bref, nous envisageons que nos données automatiques d'intervalle QTc auront une faible sensibilité, mais qu'elles seront plus précises lorsque comparées à notre mesure de référence manuelle.

Finalement, nous avons jugé pertinent d'évaluer la prise de poids de la clientèle pédiatrique sous médication antipsychotique atypique. Cet objectif, en plus de sa simplicité, nous paraissait cliniquement important et renforçait nos connaissances sur les effets indésirables de cette médication. Quelques études chez les adultes ont suggéré qu'un gain de poids et un syndrome métabolique était plus enclin à se développer avec l'antipsychotique atypique olanzapine.^{144;145} Encore une fois, chez l'adulte, les atypiques semblent davantage favoriser le gain de poids que les antipsychotiques classiques.¹⁴⁶ De plus, la capacité des antipsychotiques atypiques à engendrer un effet défavorable sur le gain de poids est particulièrement plus problématique chez les enfants et adolescents, qui semblent courir un plus grand risque que les adultes en ce qui concerne les changements anthropométriques reliés aux atypiques.^{19;147;148} La recherche dans ce domaine est limitée.^{15;149} À ce jour, seulement deux études publiées ont comparé le gain de poids au sein de la population pédiatrique.^{19;150} À la lumière de ces deux études, l'olanzapine augmenterait davantage le

poids que les autres atypiques étudiés. Par conséquent, nous prévoyions que l'olanzapine provoquera un gain poids et une hausse de l'indice de masse corporelle (IMC) plus importants que les deux autres agents.

2.3 : Devis de recherche

Le devis retenu pour atteindre nos objectifs était celui d'une étude prospective observationnelle pré-post sans groupe témoin. Ce devis ouvert avait l'avantage de se rapprocher de la réalité au sein de la pratique clinique présente. Il aurait été souhaitable d'avoir un groupe témoin pour renforcer l'analyse de l'intervalle QTc, mais il est très difficile de recruter un groupe témoin en santé mentale.

L'approche prospective de cette étude clinique nous permettait d'obtenir des analyses de changement des paramètres électrocardiographiques suivant la prescription d'agents thérapeutiques ciblés. Une étude prospective était essentielle pour établir une relation de cause à effet dans le domaine de la santé mentale, qui présente plusieurs facteurs confondants.

2.4 : Population cible

Le groupe à l'étude était composé de patients du programme de pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies (HRDP) âgés de 5 à 17 ans et qui avaient besoin de commencer un traitement de rispéridone, de quétiapine et/ou d'olanzapine par voie orale.

2.5 : Mode de sélection des sujets

Tous les sujets ont été recrutés par les psychiatres et pédopsychiatres du programme de pédopsychiatrie de l'HRDP. Au fur et à mesure que les médecins spécialistes décidaient de prescrire un antipsychotique atypique, l'investigateur (Michael Dobie) était contacté et, avec le médecin, approchait les sujets pour leur demander de participer à l'étude.

2.5.1 : Critères d'inclusion :

Les patients remplissant les critères suivants étaient invités à participer à l'étude. Ils devaient :

- ❑ Être âgés entre 5 et 17 ans inclusivement;

- ❑ Débuter un traitement de rispéridone, de quétiapine et/ou d'olanzapine et être suivi au programme de pédopsychiatrie de l'HRDP entre novembre 2005 et juillet 2006 ;
- ❑ Présenter une valeur du QTc de moins de 450 msec autant chez les filles que les garçons ;
- ❑ Faire au moins deux ECG de base en pré-traitement ;
- ❑ Accepter de participer à l'étude en faisant signer un formulaire de consentement par le parent ou le tuteur légal;

2.5.2 : Critères d'exclusion :

Les patients remplissant au moins un des critères suivants étaient exclus de l'étude. Ceux qui :

- ❑ Ne parlaient ni le français ni l'anglais et n'ayant pas d'interprète ;
- ❑ Vivaient une grossesse, confirmée par un test d'urine ;
- ❑ Connaissaient des histoires d'hypersensibilité aux antipsychotiques ;
- ❑ Connaissaient des histoires d'un syndrome malin des neuroleptiques ;
- ❑ Connaissaient des histoires de cardiopathie congénitale opérée ou non, d'hypertension artérielle, de complication hépatique ou rénale, de maladie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral, de LQTS ou toute autre grande anomalie cardio-vasculaire soupçonnée par le médecin traitant ;
- ❑ Débutaient un traitement pharmacologique quelconque dans les 4 semaines précédant le pré-test, à l'exception du lorazépam et du clonazépam prescrits au besoin.
- ❑ Recevaient une prescription d'un antipsychotique de première génération ;

Nous avons décidé d'exclure les patients avec toute nouvelle prescription (exception lorazépam et clonazépam au besoin) quatre semaines avant de les intégrer à l'étude car ces traitements peuvent influencer les résultats de l'allongement du QTc lors de

la post-évaluation. Par contre, si un traitement pharmacologique était instauré depuis plus d'un mois, l'état d'équilibre était atteint et les allongements à partir du pré-test étaient considérés comme provenant uniquement du nouvel agent étudié, soit un antipsychotique atypique. Il était important d'identifier les agents pharmacologiques déjà utilisés par le patient, ainsi que tout nouvel agent prescrit pendant la période post-évaluation de l'étude. Lors de l'admission des sujets à l'HRDP, toute médication sans ordonnance était contrôlée et identifiée par le médecin traitant. La polythérapie pharmacologique était prise en considération au moment de l'analyse des résultats. Le lorazépam et le clonazépam, deux anxiolytiques fréquemment prescrits à l'HRDP, ne sont pas reconnus comme étant des facteurs risquant d'allonger l'intervalle QTc ou de présenter des interactions médicamenteuses, et c'est pourquoi ils ont été acceptés dans le cadre de l'étude.

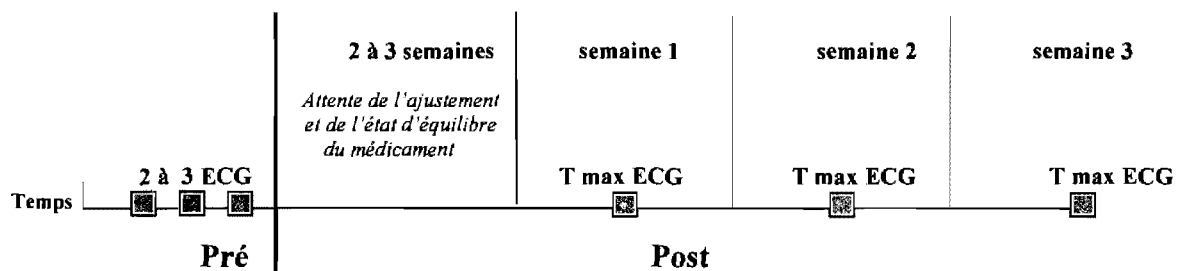
Finalement, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients concernant leurs histoires médicales ont été évalués par les pédopsychiatres du programme le jour de la pré-évaluation. Ensuite, avant chaque rendez-vous, une révision du dossier médical était effectuée par l'investigateur (Michael Dobie) et pendant les évaluations pré- et post-médication, un questionnaire à propos de la prise de médication(s) était remis aux participants et à leur tuteur légal. (**Annexe 1** et **Annexe 2**).

2.6 : Déroulement de l'étude

Les patients référés à l'étude étaient identifiés à leur arrivée au programme de pédopsychiatrie de l'HRDP. La période pré-évaluation débutait lorsque les sujets avaient finalisé leur rendez-vous avec le pédopsychiatre lors de leur admission. Après leur consultation et avant leur première dose d'antipsychotique atypique, les participants subissaient deux à trois ECG à 12 dérivations en position couchée, marquant ainsi le point de départ de l'analyse des paramètres électrocardiographiques (**Figure 9**). Par la suite, la période post était déterminée par l'instauration du traitement d'antipsychotique atypique. Les trois mesures d'ECG post-traitement étaient exécutées à une semaine d'intervalle à l'hôpital durant le pic de la concentration plasmatique du produit étudié et ce, seulement 2 à 3 semaines après le début du traitement d'antipsychotique atypique. Ce délai permettait au

pédopsychiatre d'ajuster et de cibler la dose thérapeutique souhaitée. Il était crucial que les trois ECG effectués durant la période post soient obtenus avec la même posologie. Si celle-ci était augmentée par le médecin traitant avant la fin des post tests, une autre série de post tests était commencée à cette nouvelle dose. L'obtention des trois ECG requis durant le post-test mettait fin à la participation des sujets à l'étude; par contre, les antipsychotiques atypiques ou autres médications continuaient d'être pris par les patients suivis par le médecin traitant.

Figure 9 : Déroulement de l'étude



2.7 : Définition des variables et collecte de données

Changement des paramètres électrocardiographiques sur un ECG à 12 dérivations. Les valeurs pré- et post-traitement étaient comparées pour déceler un changement de la FC, de l'intervalle PR, du complexe QRS ainsi que l'allongement de l'intervalle QTc. Les changements de la FC, qui est calculée en battements/minute, de même que ceux des PR, QRS et QTc, calculés en msec, étaient comparés à partir de la valeur de base obtenue durant l'évaluation du pré-test et servaient à analyser l'allongement ou le changement tout au long du traitement antipsychotique. Pour cette étude, nous avons choisi un seuil de 440 msec pour déterminer un allongement du QTc. Par contre, une mesure supérieure à 500 msec ou une augmentation de plus de 60 msec d'intervalle par rapport au pré-test représentait le seuil pour signaler un risque d'arythmie significatif ainsi qu'un ECG anormal^{10;81;90}. Dans les cas où le cardiologue pédiatre révélait un tracé anormal ou détectait des changements électrocardiographiques anormaux, celui-ci devait contacter directement le pédopsychiatre pour discuter du suivi du patient.

Le traitement de rispéridone, quétiapine et/ou d'olanzapine ainsi que les traitements concomitants chez une clientèle pédopsychiatrique. Pour obtenir l'information sur les différents médicaments pris par les patients ainsi que leur posologie, une revue du dossier pharmaceutique était effectuée par l'investigateur (Michael Dobie). Également, lors des trois rendez-vous du post-test, l'information sur la posologie et le temps précis d'administration de chaque agent pharmacologique était noté sur une fiche d'information personnalisée (**Annexe 1**). Ces informations étaient enregistrées dans le dossier personnel du patient (sujet).

La dose de médicaments pris le jour de chaque ECG devait être la même pour toutes les évaluations du post-test. Si les posologies étaient différentes durant les trois jours prévus pour le post-test, une nouvelle série de trois ECG était effectuée avec la nouvelle et même posologie. Bref, cette variable changeante devait être respectée car on ne pouvait pas prévoir l'état de santé mentale des sujets durant la période de cette étude.

Facteurs de risque et données sur le poids et la taille. Identifier le poids ainsi que la taille des sujets durant la période de l'étude était important pour déterminer le changement de l'IMC lors de la prise d'antipsychotiques atypiques. Avant chaque ECG, les mesures du poids (kg) et de la taille (m) étaient inscrites à la fiche d'information personnelle de chaque patient par l'investigateur (Michael Dobie). Ensuite, les résultats sanguins demandés par le pédopsychiatre nous indiquaient s'il y avait abus ou dépendance à des substances telles que les amphétamines, les barbituriques, les benzodiazépines, les cannabinoïdes, la cocaïne, les opiacées et le phencyclidine (PCP). Ces variables étaient importantes car elles pouvaient potentiellement faire changer les paramètres électrocardiographiques.

2.8 : Instrument de mesure

L'appareil utilisé pour effectuer les ECG au repos était le CASE système Marquette GE médical. Les ECG à 12 dérivations des pré- et des post-évaluations étaient effectués sous la supervision d'un cardiologue pédiatre. Ces tests physiologiques étaient obtenus après une minute en position couchée et imprimés sur un papier millimétré à une vitesse de

50 mm/seconde et de 25 mm/seconde. L'instrumentation était calibrée de telle sorte que 1 mV d'enregistrement représente 10 mm de déviation verticale sur le tracé. La complexité reliée aux manipulations de l'appareil ECG se résumait au placement des électrodes sur la surface du corps (**Annexe 3**). Pour minimiser les différences de mesure entre les sujets, un seul investigateur (Michael Dobie) manipulait l'appareil et effectuait tous les ECG de l'étude. Pour maximiser la cohérence de l'interprétation ainsi que la mesure des paramètres électrocardiographiques des tracés d'ECG, une seule personne (la cardiologue pédiatre : Dre Anne Fournier) faisait les lectures. L'uniformité clinique était ainsi maintenue.

2.9 : Calcul de la taille de l'échantillon et analyse statistique

Il existe une incertitude dans la littérature en ce qui concerne la pertinence de comparer les moyennes du QTc pré- et post-évaluation ou plutôt de comparer la différence entre la moyenne pré- et le maximum du QTc obtenu en post-évaluation. C'est pourquoi nous avons décidé d'effectuer les deux comparaisons pour nos trois groupes. Des moyennes seront comparées pour les autres paramètres électrocardiographiques. À l'aide du logiciel PASS, nous avons calculé qu'avec sept patients dans chacun des trois groupes d'antipsychotiques atypiques, nous pourrions détecter une différence de 20 msec ($SD \pm 15$ msec) entre la moyenne des pré-tests et des post-tests avec une puissance de 80 % ($\beta = 0,2$) et un niveau d'intervalle de confiance de 95 % ($\alpha = 0,05$). Une analyse de covariance a été utilisée pour évaluer la différence entre les trois groupes de traitement quant aux changements de chacun des paramètres électrocardiographiques étudiés.

Cette méthode interprète d'une façon plus sévère l'analyse statistique. Cette décision s'est avérée nécessaire étant donné que le devis expérimental et la situation clinique observationnelle nous obligeait à ne pas contrôler et randomiser nos sujets au départ. Cette analyse de covariance est applicable seulement si l'on ne trouve pas de différence statistique entre les groupes dans les valeurs pré-évaluation, et que par la suite une analyse pour l'égalité des pentes est effectuée (incluant une vérification de l'égalité des variances et de la normalité des résidus). Les paramètres, pour lesquels une différence entre

les trois groupes de médication a été identifiée à l'aide de l'analyse de covariance, ont par la suite été interprétés spécifiquement à l'aide d'un test de T pour compléter l'analyse.

Pour déterminer l'influence du sexe sur les paramètres électrocardiographiques pré- et post-médication, un test de T a été réalisé. Le coefficient de Pearson a été utilisé pour estimer la corrélation entre les valeurs du QTc pré et post-évaluation et l'âge de nos sujets. Nous avons utilisé un test de T apparié qui analysait l'effet de chaque médication atypique sur le poids. Finalement, le coefficient de Kappa (κ) était employé pour évaluer la concordance entre les mesures automatique et manuelle de la prolongation du QTc (utilisant ≥ 440 msec pour désigner un QTc allongé).

Chapitre 3 : Résultats

Le recrutement des sujets parmi les jeunes patients suivis au programme de pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies s'est déroulé de novembre 2005 à juillet 2006. Avec l'aide des pédopsychiatres du programme, 55 sujets ont été identifiés comme pouvant bénéficier d'un traitement pharmacologique de rispéridone, olanzapine ou quétiapine. De ceux-ci, seulement 26 sujets ont poursuivi le traitement pharmacologique. Les 29 autres sujets n'ont pas obtenu l'efficacité souhaitée après quelques jours de traitement avec les atypiques (18, 62%) ou n'ont pas été compliants au traitement pharmacologique (11, 38%). Les 26 sujets retenus se sont montrés intéressés à l'étude. Ils ont été rencontrés par les investigateurs et ont signé le formulaire de consentement. Le suivi de chaque sujet à l'étude s'est déroulé en moyenne sur une période de $6,0 \pm 2,1$ semaines.

La sélection des sujets excluait ceux présentant des pathologies cardiovasculaires afin de minimiser les anomalies électrophysiologiques et ainsi mieux observer la cardiotoxicité du traitement pharmacologique. Hormis leur condition de santé mentale, les sujets étaient physiquement sains, étant donné leur bas âge. De plus, la participation des patients était bonne car la méthode de recherche était simple et non-invasive. Les méthodes de collecte de données (ECG au repos et interrogations sur la médication) étaient élémentaires afin de faciliter la collaboration d'une clientèle pédiatrique en santé mentale.

Étant donné que la dose quotidienne en milligramme (mg) *per os* des médicaments indiqués pour l'étude n'est pas standardisée et qu'elle dépend en grande partie du jugement clinique des médecins traitants et de l'état des patients, les posologies des trois médicaments étaient imprévisibles et ne pouvaient être rigoureusement contrôlées.

3.1 : Sujets

Un seul sujet a dû être exclu pour l'analyse des paramètres électrocardiographiques, car la médication anxiolytique (buspirone) prise d'une façon régulière lors de la pré-évaluation n'a pas été continuée avec l'antipsychotique atypique en post-évaluation. Trois autres sujets recevaient une médication en pré-évaluation qui s'est poursuivie avec la même posologie en post-évaluation en plus de l'atypique choisi par le médecin. De plus, quatre sujets se sont vu prescrire une co-médication associée et rajoutée à l'atypique en post-évaluation. Les caractéristiques cliniques des 25 sujets sont présentées dans le **Tableau 4**.

Pour chacun des 25 sujets, au moins deux ECG ont été obtenus en pré-évaluation dans une même journée à des périodes différentes. Les trois ECG post-évaluation se sont déroulés une fois l'état d'équilibre du médicament atteint. Les ECG post-évaluation ont été effectués à des intervalles d'une semaine et ils ont tous été réalisés durant la période de concentration maximale théorique (T max.) de l'agent antipsychotique étudié, c'est-à-dire 1 à 2 heures après l'ingestion pour la rispéridone et la quétiapine et 5 à 8 heures pour l'olanzapine. Pour bien mesurer l'intervalle QTc, les 125 ECG ont été interprétés et mesurés manuellement par un seul cardiologue pédiatre en utilisant la dérivée périphérique II à une vitesse de 25 mm/seconde. Ensuite, les intervalles QT et leurs RR respectifs ont été moyennés sur trois battements pour finalement calculer l'intervalle QTc en utilisant la formule de correction de Bazett. Les enregistrements à une vitesse de 50 mm/seconde étaient aussi disponibles pour analyse, mais par préférence clinique, l'intervalle QTc a été mesuré à une vitesse standard de 25 mm/seconde. Les paramètres FC, PR et QRS pré et post-médication ont été enregistrés selon l'interprétation automatique de l'appareil d'ECG. Chacun des 125 ECG a été réalisé par un seul et même investigateur (Michael Dobie) pour uniformiser la méthode. Finalement, les analyses de toxicologie effectuées sur chacun des patients admis à l'Hôpital Rivière-des-Prairies n'ont révélé aucun résultat positif chez les sujets retenus pour l'étude, indiquant qu'ils étaient tous sevrés de médication non prescrite. Après leur admission et durant l'étude et leur séjour à l'HRDP, aucune médication de type sans ordonnance a été notée dans leur dossier médical.

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets pour l'analyse des paramètres électrocardiographiques ainsi que pour le poids et l'IMC

<i>Caractéristiques</i>	Groupe olanzapine (n = 11)	Groupe quétiapine (n = 10)	Groupe rispéridone (n = 4)	Total (n = 25)
<i>Caractéristiques démographiques</i>				
Age, années	13.6 ± 4.5	15 ± 0.9	11.8 ± 4.3	13.8 ± 3.5
Sexe (garçons ; filles)	7 ; 4	4 ; 6	4 ; 0	15 ; 10
Ethnie (caucasien ; noire ; hispanique)	8 ; 2 ; 1	9 ; 0 ; 1	3 ; 1 ; 0	20 ; 3 ; 2
<i>Caractéristiques sur les médicaments</i>				
Nb de sujets avec une même co-médication en pré et post-évaluation du QTC, mis à part les atypiques	1 (9 %) Divalproex 750mg	0 (0 %)	2 (50%) - Méthylphénidate 10mg - Méthylphénidate 54mg	3 (12%)
Nb de sujets avec une co-médication en post-évaluation du QTC, incluant les sujets avec la même co-médication pré et post-évaluation (ligne ci-dessus)	3 (27 %) - Divalproex 750mg - Fluoxétine 20mg - Atomoxétine 28mg	0 (0%)	4 (100 %) - Méthylphénidate 10mg - Méthylphénidate 54mg - Fluoxétine 10 mg - Citalopram 30mg	7 (28 %)
Nb de sujets purs, c.-à-d., aucune co-médication pré et seulement l'atypique en post-évaluation	8 (73 %)	10 (100 %)	0 (0 %)	18 (72 %)
Dose moyenne par jour des antipsychotiques atypiques	8,4 ± 4,6 mg	87,5 ± 113,8mg	1,6 ± 1,1 mg	
<i>Caractéristiques sur les diagnostics</i>				
Trouble psychotique	7	2	1	10 (40 %)
Trouble de l'humeur	1	5	0	6 (24 %)
Trouble de la personnalité	0	3	1	4 (16 %)
Trouble oppositionnel avec provocation	2	0	2	4 (16%)
Trouble réactionnel de l'attachement	1	0	0	1 (4 %)

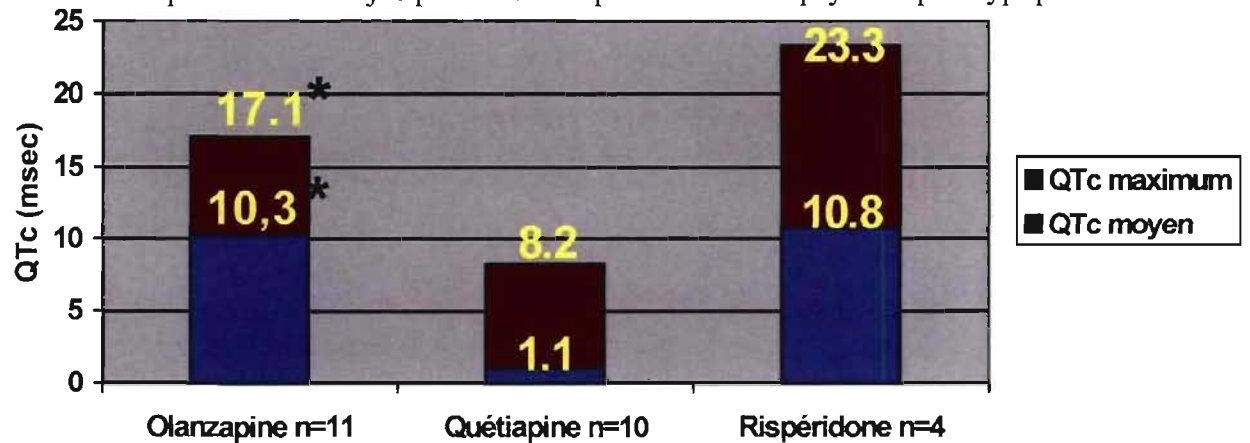
3.2 : Paramètres électrocardiographiques (Mesure manuelle pour l'intervalle QTc)

En utilisant une analyse statistique de covariance, une différence entre les groupes s'est avérée significative en ce qui concerne l'allongement de l'intervalle QTc ($p = 0,042$) et l'augmentation de la FC ($p = 0,018$). Le groupe olanzapine a subi un allongement significatif du QTc lorsqu'on compare les moyennes en pré et post-évaluation ($p = 0,024$) ainsi que la moyenne pré-évaluation et le changement maximal en post-évaluation ($p = 0,001$) (**Tableau 5**). En ce qui concerne le groupe quétiapine, aucun allongement significatif ne s'est produit lors de la comparaison des moyennes ($p = 0,741$) et des différences maximales ($p = 0,057$). Finalement, la rispéridone a donné les mêmes résultats non significatifs pour la prolongation du QTc en évaluant les moyennes ($p = 0,073$) ainsi que les allongements maximaux ($p = 0,075$). Des 25 sujets à l'étude pour l'évaluation de l'intervalle QTc, six sujets ont obtenu un QTc excédant la valeur limite de 440 msec, dont un a franchi la limite de 450 msec en post-évaluation. Aucune corrélation n'a pu être établie entre l'allongement moyen (Pearson = 0,053 ; $p = 0,877$) et maximum (Pearson = 0,043 ; $p = 0,901$) de l'intervalle QTc en fonction de la dose (mg/kg) dans le groupe d'olanzapine.

Tableau 5 : Résultats de l'analyse de l'intervalle QTc

<i>Caractéristiques</i>	Groupe olanzapine (n = 11)	Groupe quétiapine (n = 10)	Groupe rispéridone (n = 4)	Total (n = 25)
<i>Résultats de QTc en utilisant la formule de correction de Bazett; $QT / (RR)^{0.5}$</i>				
Moyenne des QTc Pré	405,0 ± 21,9	403,5 ± 18,4	408,0 ± 6,9	404,9 ± 8,3
Moyenne des QTc Post	415,3 ± 17,3	404,6 ± 11,7	418,8 ± 14,1	411,6 ± 5,4
Moyenne des maximums des QTc Post	422,1 ± 20,6	411,7 ± 13,1	431,3 ± 23,3	419,4 ± 8,9
Différence entre les moyennes (test de T)	10,3 ± 12,8 $p = 0,024$	1,1 ± 10,9 $p = 0,741$	10,8 ± 7,9 $p = 0,073$	6,7 ± 16,9
Différence maximale (test de T)	17,1 ± 13,0 $p = 0,001$	8,2 ± 11,9 $p = 0,057$	23,3 ± 17,4 $p = 0,075$	14,5 ± 12,7

Figure 10: Changement moyen et maximal de l'intervalle QTc (méthode de Bazett), de la pré-médication jusqu'à l'état d'équilibre de l'antipsychotique atypique



Pour ce qui concerne les autres paramètres électrocardiographiques, une différence entre les trois groupes de médication a été démontrée seulement pour la FC (analyse de covariance). Encore une fois, les sujets avec de l'olanzapine ont subi une augmentation significative de la FC lorsqu'on compare les moyennes en pré et post-évaluation ($p = 0,004$) (**Tableau 6**). L'intervalle PR dans le groupe d'olanzapine a subi une prolongation quasi significative ($p = 0,015$) lorsqu'on compare à l'aide du test T les valeurs pré- et post médication à l'intérieur d'un seul groupe, mais avec l'analyse de covariance, cet allongement de l'intervalle PR ne s'est pas démarqué des autres groupes ($p = 0,876$).

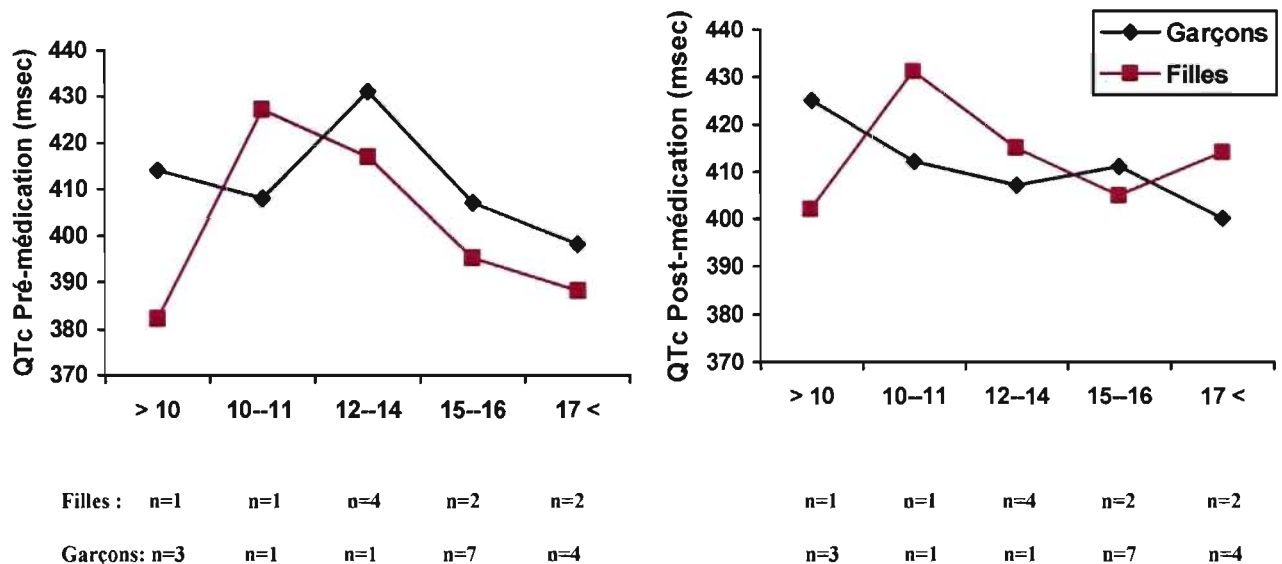
Tableau 6 : Résultats de l'analyse des paramètres électrocardiographiques pour les groupes d'olanzapine, de quétiapine et de risperidone

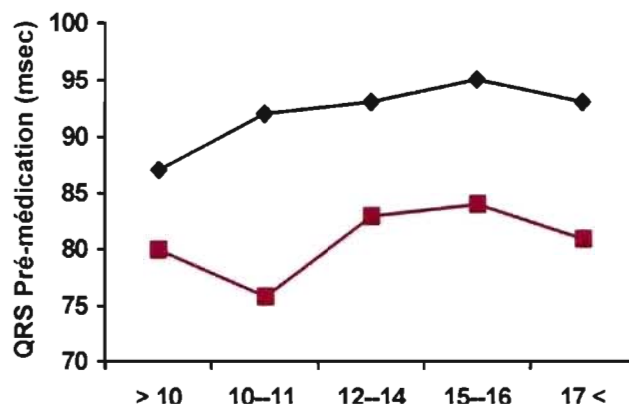
Paramètres électrocardiographiques	Sujets	Pré-test Moyenne (SD)	Post-test Moyenne (SD)	Changement Moyenne (SD)	Statistique	
					t	p
FC (batt./min)	n = 11	76 (22)	88 (20)	12 (11)	3,77	<,01
PR (msec)		133 (12)	140 (15)	7 (8)	2,92	,015
QRS (msec)		87 (8)	87 (6)	0 (4)	0,52	,614
FC (batt./min)	n = 10	76 (10)	76 (8)	0 (7)	0,09	,934
PR (msec)		149 (21)	147 (13)	2 (13)	0,31	,762
QRS (msec)		87 (11)	86 (10)	1 (5)	0,31	,764
FC (batt./min)	n = 4	81 (10)	81 (8)	0 (7)	0,09	,934
PR (msec)		127 (20)	127 (11)	0 (10)	0,00	,999
QRS (msec)		84 (10)	83 (14)	1 (2)	0,31	,762

3.3 : Impact de l'âge et du sexe sur les paramètres électrocardiographiques

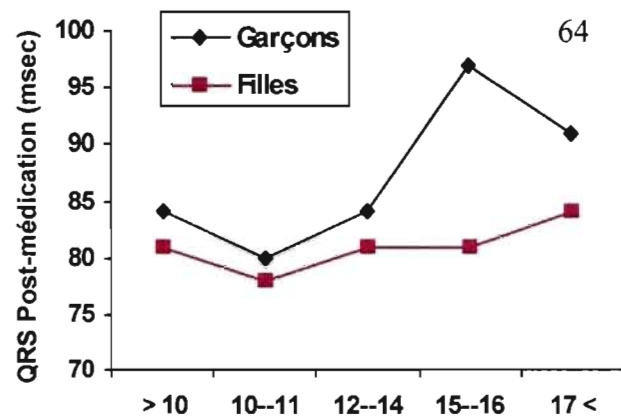
Premièrement, évaluer statistiquement l'existence d'une corrélation entre l'âge et les valeurs moyennes des paramètres électrocardiographiques pré- et post-évaluation semblait impossible étant donné le nombre insuffisant de sujet dans chacun des groupes de médicament et la disparité dans l'âge des sujets à l'étude (5 à 17 ans). Notre population à l'étude se concentre principalement dans les âges de l'adolescence (60 % ; 15 à 17 ans) et la population présumée pré-pubertaire (moins de 12 ans) ne compte que pour 24 % de nos sujets. Toutefois, en observant la totalité des sujets en pré- et par la suite en post-évaluation, on observe des courbes de l'âge en fonction de la FC et des intervalles QTc, QRS et PR (**Figure 11**). La **Figure 11** ne nous indique aucune tendance évidente entre l'âge et l'intervalle QTc. Par contre, une baisse de la FC semble évidente au fur et à mesure que notre population vieillit. Cette tendance est accompagnée par une augmentation de la durée de l'intervalle PR et du QRS.

Figure 11 : Tendance des paramètres électrocardiographiques des 25 sujets en fonction de l'âge en pré- et post-médication

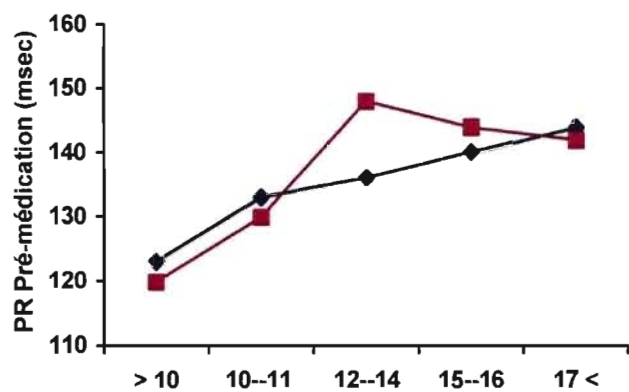




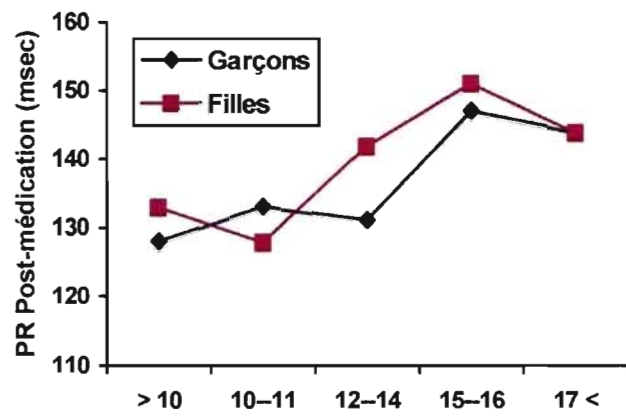
Filles : n=1 n=1 n=4 n=2 n=2
 Garçons: n=3 n=1 n=1 n=7 n=4



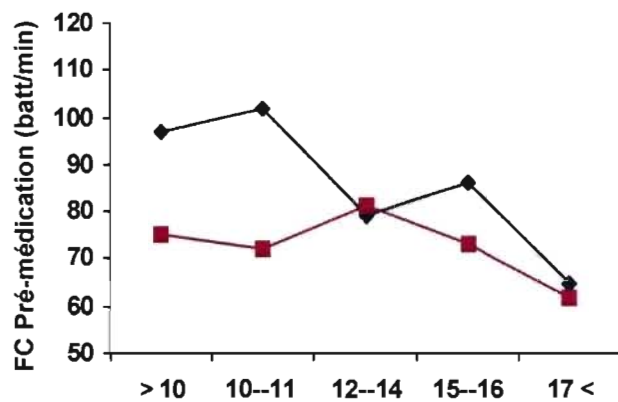
n=1 n=1 n=4 n=2 n=2
 n=3 n=1 n=1 n=7 n=4



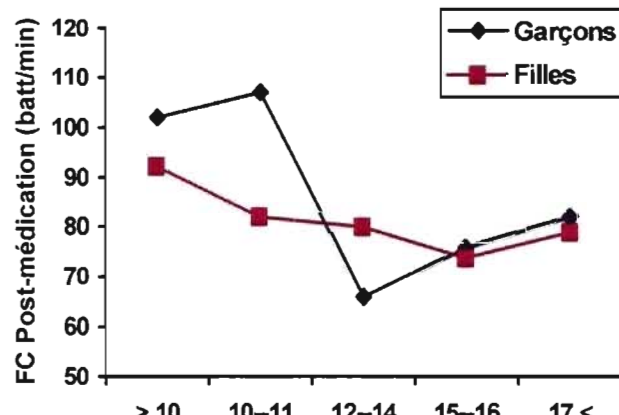
Filles : n=1 n=1 n=4 n=2 n=2
 Garçons: n=3 n=1 n=1 n=7 n=4



n=1 n=1 n=4 n=2 n=2
 n=3 n=1 n=1 n=7 n=4



Filles : n=1 n=1 n=4 n=2 n=2
 Garçons: n=3 n=1 n=1 n=7 n=4



n=1 n=1 n=4 n=2 n=2
 n=3 n=1 n=1 n=7 n=4

Les résultats des 15 garçons et des 10 filles de l'étude ont été comparés pour évaluer la relation entre le sexe et les paramètres électrocardiographiques. Cette analyse a été faite en pré-médication et en post-médication (**Tableau 7**). Cette analyse statistique a révélé que seul l'intervalle QRS indique une différence significative entre les sexes dans la pré-médication ($p = 0,002$) et dans la période post-médication ($p = 0,005$). Il n'existait aucune dissemblance entre les sexes en ce qui concerne les autres paramètres électrocardiographiques (QTc, PR, FC).

Tableau 7 : Résultats de l'analyse du sexe en fonction des paramètres électrocardiographiques (QTc, FC, PR, QRS)

Groupe	Sexe (n)	Moyenne (SD)	Statistique	
			t	p
Moyenne Pré-médication du QTc	Masculin (15)	405,5 (16,5)	0,225	0,824
	Féminin (10)	403,9 (21,7)		
Moyenne Post-médication du QTc	Masculin (15)	410,8 (18,3)	0,295	0,770
	Féminin (10)	412,7 (10,3)		
Moyenne Pré-médication de la FC	Masculin (15)	78 (20)	0,578	0,569
	Féminin (10)	74 (10)		
Moyenne Post-médication de la FC	Masculin (15)	86 (20)	0,814	0,424
	Féminin (10)	80 (9)		
Moyenne Pré-médication du PR	Masculin (15)	137 (11)	0,849	0,404
	Féminin (10)	142 (23)		
Moyenne Post-médication du PR	Masculin (15)	144 (14)	0,572	0,573
	Féminin (10)	140 (14)		
Moyenne Pré-médication du QRS	Masculin (15)	93 (9)	3.481	0,002
	Féminin (10)	82 (6)		
Moyenne Post-médication du QRS	Masculin (15)	91 (9)	3.087	0,005
	Féminin (10)	82 (3)		

3.4: Méthode de mesure de l'intervalle QTc

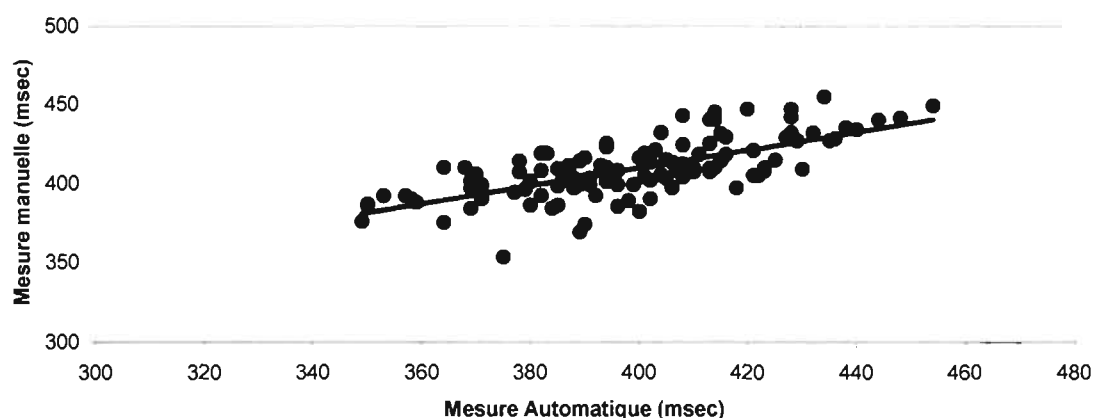
Les deux méthodes de mesure de l'intervalle QTc ont été corrélées ensemble ($r = 0,696$, $p < 0,001$). D'ailleurs, comme il est possible de le constater dans la **Figure 12**, aucun point à l'écart n'est aisément apparent. Des 125 ECG pour lesquels des mesures manuelle et automatique du QTc ont été obtenues, 13 (10 %) ont présenté un allongement (≥ 440 msec), dans l'une ou l'autre des méthodes. Seuls quatre des 125 ECG se sont avérés être prolongés dans les deux méthodes de calcul de l'intervalle QTc ($\kappa = 0,4$). Ceci indique une faible concordance qui ne relève pas du hasard.¹⁵¹ En utilisant la méthode manuelle comme mesure étalon, la sensibilité de l'appareil d'ECG pour détecter une prolongation du QTc était seulement de 33 % et sa spécificité était de 99 % (**Tableau 8**).

Tableau 8: Le nombre d'électrocardiogrammes avec une prolongation de l'intervalle QTc (≥ 440 msec) déterminé par les deux méthodes de mesure

	Mesure manuelle		Total
	Prolongé	Pas prolongé	
Mesure Automatique			
Prolongé	4 vrais positifs	1 faux positif	5
Pas Prolongé	8 faux négatifs	112 vrais négatifs	120
Total	12	113	125

($\kappa = 0.4$; sensibilité = $4 / (4 + 8) = 33.3$ % ; Spécificité = $112 / (112 + 1) = 99$ %)

Figure 12: Mesure de l'intervalle QTc par deux méthodes (125 électrocardiogrammes $r = 0,696$, $p < 0,001$)



3.5 : Le gain de poids et l'indice de masse corporelle (IMC)

L'évaluation du gain de poids avec les antipsychotiques atypiques a été réalisée au moyen des données recueillies chez les mêmes 25 sujets (**Tableau 4**). Le poids et la taille ont été mesurés à chaque rencontre prévue pour chacun des ECG pré et post-évaluation. Les deux valeurs pré-évaluation du poids et de la taille ont été décrites comme une seule et même valeur, étant donné que les résultats se sont révélés les mêmes pour chacun des sujets, les mesures ayant été prises dans la même journée. Les valeurs maximales du poids et de la taille post-évaluation ont été retenues pour analyser le changement dans le temps de la composition corporelle. D'ailleurs, c'est lors de la rencontre pour le dernier ECG que tous les sujets ont obtenu une différence maximale de leur composition corporelle.

Ainsi, tel que présenté au **Tableau 9**, des augmentations significatives du poids ($p = 0,002$) et de l'IMC ($p = 0,006$) ont été observées dans le groupe d'olanzapine. Par contre, la quétiapine ainsi que la rispéridone ne semblaient pas avoir affecté de manière significative le poids et l'IMC de notre population pédiatrique. En utilisant l'analyse de covariance pour une dissemblance entre les groupes, une différence significative a été perçue en ce qui a trait au gain de poids ($p = 0,004$) et à l'augmentation de l'IMC ($p = 0,039$).

Figure 13 : Augmentation du poids et de l'IMC après 6 +/- 2,1 semaines d'ajout d'une médication antipsychotique atypique

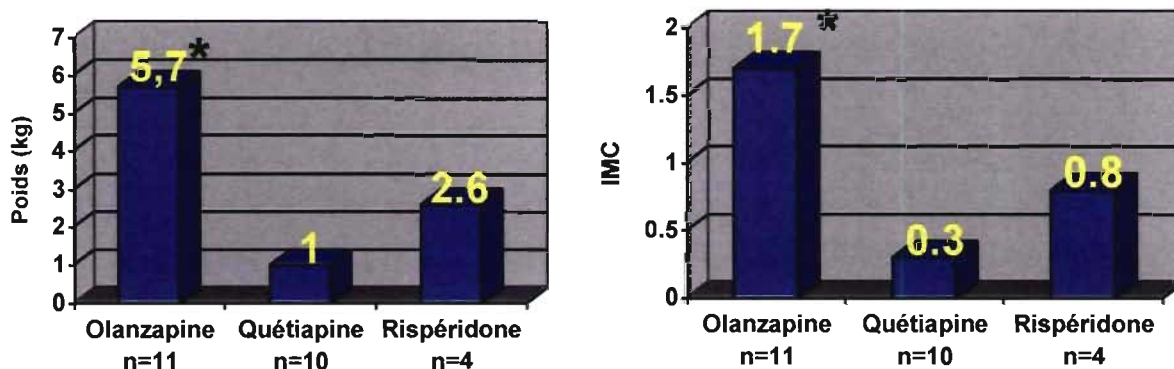


Tableau 9 : Résultats de l'analyse du gain de poids et de l'IMC

Caractéristiques	Groupe olanzapine (n = 11)	Groupe quétiapine (n = 10)	Groupe rispéridone (n = 4)
<i>Caractéristiques sur le gain de poids (kg) et l'IMC (IMC = Poids en kg / (taille en mètre)²)</i>			
Poids Pré	50,1 ± 16,6	60,4 ± 15,4	45,2 ± 19,2
Poids Post	55,8 ± 19,1	61,4 ± 16,0	47,8 ± 21,6
Différences (test de T)	5,7 ± 4,4 p = 0,002	1,0 ± 2,4 <i>p = 0,240</i>	2,6 ± 2,7 <i>p = 0,146</i>
IMC Pré	20,1 ± 2,9	21,9 ± 4,3	19,1 ± 2,7
IMC Post	21,8 ± 3,6	22,3 ± 4,5	19,9 ± 3,2
Différences (test de T)	1,7 ± 1,6 p = 0,006	0,3 ± 0,8 <i>p = 0,322</i>	0,8 ± 0,8 <i>p = 0,173</i>
Temps entre pré et post- évaluation du gain de poids et IMC (semaines)	6,0 ± 2,2	5,9 ± 2,1	6,2 ± 2,4

Chapitre 4 : Discussion

4.1 : Paramètres électrocardiographiques

La présente étude portait sur l'évaluation du changement des paramètres électrocardiographiques et plus spécifiquement sur l'allongement de l'intervalle QTc au sein d'une population pédiatrique souffrant de maladies mentales qui débutait une médication antipsychotique atypique de rispéridone, de quétiapine ou d'olanzapine. Les résultats ont permis de constater que les trois antipsychotiques atypiques étudiés produisaient des réactions différentes sur l'allongement potentiel de l'intervalle QTc. Un des groupes de médication se différencie des deux autres en ce qui concerne sa capacité à prolonger le QTc d'un ECG. Étonnamment, seul le groupe olanzapine montrait un allongement significatif de $10,3 \pm 12,8$ msec entre la pré et la post-évaluation (**Figure 10**). De plus, avec l'olanzapine, un allongement significatif de $17,1 \pm 13,0$ msec entre la moyenne pré-évaluation et le maximum du QTc obtenu pour chaque sujet en post-évaluation a été remarqué. Nous constatons donc que nos résultats vont à l'encontre de notre hypothèse qui supposait que l'olanzapine serait l'agent le plus sécuritaire parmi les atypiques en matière d'allongement de l'intervalle QTc lorsqu'il était prescrit à faible dose. La posologie moyenne de nos 11 candidats de ce groupe était de 8,4 mg par jour, ce qui est considéré comme étant une faible dose pour des enfants et des adolescents (**Tableau 2**).

Malheureusement, la présente étude ne peut être comparée à d'autres études cliniques en pédiatrie, car aucune autre étude utilisant une méthodologie et des agents pharmaceutiques similaires n'a été effectuée à ce jour au sein de cette population. Par contre, ces résultats peuvent être comparables à l'étude clinique chez l'adulte réalisée par *Gordon et al.* pour l'approbation du produit ziprasidone. Dans cette étude comparative sur l'allongement du QTc, la prolongation des moyennes en pré- et post-évaluation de l'intervalle QTc avec de l'olanzapine a été légèrement inférieure ($6,8 \pm 11,9$ msec) à nos résultats (**Figure 3**).^{56;57}

La littérature se fait plus généreuse concernant l'évaluation de la ziprasidone et la prolongation de l'intervalle QTc chez une population pédiatrique. Elle révèle que cet agent serait plus problématique que les autres antipsychotiques atypiques et risquerait d'affecter l'intervalle QTc chez la population en général.^{23;45} En comparant les études cliniques pédiatriques avec une méthodologie similaire utilisant la ziprasidone, l'équipe de *Blair et al.* a rapporté un allongement supérieur à notre groupe d'olanzapine en observant une différence maximale de l'intervalle QTc de 28 ± 26 msec sur une période de $4,6 \pm 2,0$ mois. Toutefois, nos résultats se comparent à ceux obtenus par *Patel et al.*¹⁵² et par *Malone et al.*¹⁵³ qui ont obtenu un allongement maximal de 19,0 msec et 17,3 msec entre la pré et la post-évaluation du QTc de chacun de leurs 13 et 8 sujets pédiatriques respectivement. Les résultats rapportés sur le groupe d'olanzapine semblent être inquiétants. D'abord, parce qu'ils se comparent à la ziprasidone pour lequel la FDA a émis une mise en garde indiquant que le produit pouvait potentiellement allonger l'intervalle QTc. De plus, quatre de nos sujets dans ce groupe ont eu, à au moins une occasion durant la post-évaluation, un intervalle QTc ≥ 440 msec, une valeur considérée limite pour ce groupe d'âge.^{79;89}

Nos résultats se comparent aussi à ceux obtenus pour un médicament d'une toute autre classe, le cisapride,. Son utilisation chez 30 enfants traités pour une gastroparésie a engendré une prolongation maximale de l'intervalle QTc de $15,5 \pm 4,6$ msec.¹⁵⁴ Le cisapride a été retiré du marché américain et canadien en 2000 en raison de l'existence d'une association entre le produit et des arythmies cardiaques sévères telles que l'allongement du QT, les TdP, la fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque.^{155;156} En fait, au moins dix cas de décès ont été rapportés au Canada avec ce produit. Aux États-Unis, la FDA a reçu 341 rapports de cas de troubles du rythme cardiaque, dont 80 ont été mortels.

Dans le groupe d'olanzapine, deux sujets ont eu une co-médication en post-évaluation : l'atomoxétine et la fluoxétine. L'atomoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, indiquée pour les troubles de l'attention avec trouble d'hyperactivité chez les enfants, ne semble pas avoir allongé davantage l'intervalle QTc lorsque administré avec l'olanzapine. Il y avait bel et bien une prolongation du QTc de ce sujet (différence maximale : 19,8 msec), mais celle-ci ne se distinguait pas de la moyenne

des différences maximales du groupe d'olanzapine. En fait, l'atomoxétine n'est pas reconnue comme étant un inhibiteur ou un inducteur enzymatique et n'est pas un agent inclus dans la liste des médicaments pouvant potentiellement allonger le QTc. Ceci expliquerait pourquoi cet agent n'a pas d'influence sur la capacité de l'olanzapine à affecter le QTc. Pareillement, le QTc du sujet traité à la fois par la fluoxétine et l'olanzapine ne s'est pas distingué de la moyenne d'allongement du QTc. Bien que la fluoxétine soit un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2D6, cet agent n'est pas inclus dans la liste des médicaments pouvant potentiellement allonger le QTc et n'affecte pas le métabolisme de l'olanzapine principalement métabolisée par l'enzyme hépatique CYP 1A2.

Pour ce qui est du groupe de quétiapine, on observe un grand écart dans les résultats lorsque l'on compare les différences de moyennes ($1,1 \pm 10,9$) versus les différences maximales ($8,2 \pm 11,9$) obtenues dans les trois ECG post-évaluation de chaque sujet (**Figure 10**). Avant de tirer des conclusions sur ces résultats, il est important de bien reconnaître si, dans une étude clinique, la modification du QTc provient de changement moyen ou maximum, à partir de la ou des valeurs de la pré-évaluation. Encore une fois, un doute persiste dans la littérature sur la validité de rapporter des changements moyens ou maximums à partir de la valeur de base personnelle des sujets. Il est certain, par contre, que les études cliniques ont avantage à obtenir le maximum de mesures du QTc, autant pour la valeur de base que pour les mesures post-évaluation. Cette méthodologie diminuerait l'écart entre les méthodes encore incertaines pour évaluer les changements du QTc.

Bien que les changements moyens ($10,8 \pm 7,9$) et maximums ($23,3 \pm 17,4$) du groupe de rispéridone aient été supérieurs à ceux obtenus pour le groupe d'olanzapine, ces résultats ne sont pas significatifs (**Figure 10**). Cela s'explique en partie par une grande variation des changements et le faible nombre de sujet dans ce groupe ($n = 4$). Par contre, en regardant ce groupe de plus près, deux sujets ont reçu une co-médication en post-évaluation avec la rispéridone. Les deux agents en question, la fluoxétine et le citalopram, deux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, sont reconnus comme étant des inhibiteurs du CYP 2D6 et peuvent possiblement affecter les concentrations plasmatiques

de la rispéridone principalement métabolisée par cette enzyme hépatique. En effet, ces deux sujets ont obtenu les deux plus grandes valeurs de QTc de cette étude. Le premier, avec 10 mg de fluoxétine et 3 mg de rispéridone, a obtenu un changement maximal de 36,5 msec et a franchi les 440 msec. Le deuxième, avec 30 mg de citalopram et 2 mg de rispéridone, est parvenu à augmenter son QTc de 40 msec à partir de sa valeur de base et a dépassé les 450 msec, une valeur qui inquiétait suffisamment la cardiologue pédiatre pour vouloir exclure des candidats de notre étude si un tel QTc était présent lors de notre pré-évaluation. Ce critère d'exclusion était considéré important pour la sécurité cardiovasculaire des sujets pédiatriques. Ajouter un allongement potentiel d'origine médicamenteuse à un sujet dont le QTc est préalablement prolongé était risqué.

La préoccupation des agences comme la FDA concernant le potentiel arythmique d'origine médicamenteuse se rapporte principalement à des interactions entre agents pharmacologiques. Il faut se rappeler que l'antihistaminique terfénadine a été retiré du marché en raison de sa vulnérabilité à l'inhibition enzymatique du CYP 3A4 par des agents couramment prescrits comme l'érythromycine. À une dose usuelle, la terfénadine avait un effet modeste sur le QTc. Cependant, son niveau augmentait dramatiquement lorsque son métabolisme hépatique était inhibé par l'érythromycine.^{157;158} Une interaction similaire a été impliquée dans la mort subite d'un patient ayant reçu une dose stable de pimozide, un antipsychotique classique, auquel on avait ajouté de la clarithromycine.¹⁵⁹

Si nous nous penchons sur la présence d'autres facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QTc, nous constatons que l'avancement en âge de notre population (5-17 ans) ne semble pas affecter le QTc. Par contre, les études qui établissent une corrélation entre l'âge et l'augmentation du QTc ont été réalisées auprès d'une cohorte beaucoup plus importante et diversifiée en âge et une population plus vieillissante.^{79;89;105;119;160} Plus précisément, l'équipe de recherche de *Moss et al.* a corrélé des données sur 423 adultes âgés de 16 à 81 ans. L'étude menée par de *Rautaharju et al.* a employé une cohorte de 14 379 enfants et adultes (0-75 ans) pour enquêter sur l'évolution du QTc avec l'âge. Malgré les résultats de notre étude, il a été démontré que l'âge demeure un facteur très important pour influencer l'intervalle QTc.^{104;112;113}

En ce qui concerne la variation du QTc en fonction du sexe, les données les plus récentes pour établir de nouvelles normes pour l'ECG pédiatrique ont été assemblées par *Rijnbeek et al.* Elles ont rapporté un QTc plus allongé chez les filles uniquement dans les groupes âgés de plus de 12 ans.¹⁰⁴ D'ailleurs, en se basant sur leurs données pédiatriques, d'autres auteurs ont suggéré que l'influence du sexe féminin sur le QTc était seulement possible dans le groupe âgé de 13 à 16 ans.¹¹² Ainsi, l'étude de *Pearl et al.* n'a démontré un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les filles qu'à partir de l'âge de 14 ans.¹¹³ Cette différence durant la période de puberté semble davantage être due à une diminution de l'intervalle QTc chez les garçons plutôt qu'à une prolongation du QTc chez les filles.¹⁰⁵ De ce fait, la testostérone semble jouer un rôle important dans la modulation de la repolarisation cardiaque.¹¹⁴ En fait, pour une meilleure analyse de l'intervalle QTc durant les périodes de l'enfance, la puberté devrait être définie par des examens hormonaux pour mieux cibler la période pubertaire qui semble varier d'un individu à l'autre.

Concernant les autres paramètres électrocardiographiques en lien avec les antipsychotiques atypiques étudiés, seule la FC a démontré des changements significatifs entre les groupes de médicaments. Encore une fois, seul le groupe d'olanzapine a obtenu une augmentation moyenne significative de 12 ± 11 batt/min. entre la pré et la post-évaluation (**Tableau 6**). Cette augmentation peut être expliquée par la forte propriété anticholinergique de l'olanzapine. En fait, l'affinité aux récepteurs muscariniques M_1 est plus élevée pour l'olanzapine que la quétiapine et la rispéridone, ce qui engendrerait plus d'effets anticholinergiques périphériques tels que la tachycardie.³² Pour ce qui est de l'âge, la FC diminue chez les deux sexes plus la population à l'étude avance en âge. Cette tendance a aussi été observée dans la cohorte de 1912 jeunes (11 mois-16 ans) de l'étude de *Rijnbeek et al.*. Les intervalles PR et QRS de l'ECG pédiatrique à 12 dérivations au repos varient principalement en relation avec la FC. Ils sont inversement proportionnels à la fréquence cardiaque et sont habituellement plus courts chez les jeunes enfants.¹⁴³ En fait, ces tendances des intervalles PR et QRS chez les deux sexes sont observées dans notre population à l'étude autant dans la période pré que post-médication (**Figure 11**). Il faut se rappeler que notre population à l'étude est petite et disparate au sein du groupe d'âge 5-17

ans. Pour ces raisons, les tendances des paramètres FC, PR et QRS de notre population à l'étude paraissent moins évidentes et linéaires que celles obtenues avec une cohorte pédiatrique plus importante et plus uniforme.¹⁰⁴

Parallèlement, le sexe de notre population à l'étude semble influencer uniquement l'intervalle QRS. Aucun autre paramètre électrocardiographique ne semble être affecté par la différence de sexe avant et après la médication antipsychotique atypique chez nos 15 sujets masculins et 10 sujet féminins (**Tableau 7**). En fait, une étude sur 158 enfants âgés de 1 à 15 ans a révélé des valeurs stables de leurs QTc, avec aucune différence entre les sexes.^{79;89} Par contre, les résultats de ces mêmes chercheurs ont conclu à une différence significative entre les adultes masculins et féminins dans une cohorte de 423 adultes âgés de 16 à 81 ans. En ce qui concerne le paramètre QRS, la moyenne chez les garçons était de 93 msec en pré- et 91 en post-médication comparativement à 82 msec en pré- et post-médications chez les filles. Pareillement, cette différence entre les sexes est rapportée dans l'étude de *Rijnbeek et al.* qui indique une durée du QRS plus élevée chez les garçons que chez les filles dans tous les groupes d'âge de leur étude.¹⁰⁴ Par contre, cette dernière indique une différence moindre du QRS entre les sexes, variant de 2 à 7 msec comparativement à 9 à 11 msec dans notre population.¹⁰⁴ Bref, pour une meilleure analyse des facteurs de risques tels que l'âge et le sexe sur différents paramètres électrocardiographiques pédiatriques, il est souhaitable d'avoir recours à une grande cohorte dont les sexes sont bien distribués à l'intérieur des différents groupes d'âge.

4.2 : Méthode de mesure de l'intervalle QTc

La partie de cette étude qui s'est penchée sur la mesure de l'intervalle QTc a conclu qu'il y avait peu de concordance entre les méthodes automatique et manuelle servant à détecter une prolongation du QTc (**Tableau 8**). Ces faits se sont avérés inquiétants, puisque plusieurs cliniciens s'en remettent à la lecture automatique, beaucoup plus facile, pour déterminer l'intervalle QTc de l'ECG à 12 dérivés. Pour le clinicien, cela signifie qu'un ECG anormal d'une mesure automatique va pratiquement toujours refléter un ECG anormal d'une mesure manuelle (haute spécificité = 99%). Par contre, lorsqu'une mesure

automatique nous révèle un tracé normal, il est probable que de vrais événements peuvent être manqués et ce, plus de deux fois sur trois (faible sensibilité = 33 %). Les résultats des mesures automatique pour cette étude ont révélé des intervalles QTc inférieures aux mesures manuelles. La tendance dans les études cliniques énonce habituellement le contraire et rapport des intervalles plus longs avec une mesure automatique.^{161;162} Par contre, l'étude de *Blair et al.*, qui compare leurs mesures automatiques et manuelles de l'intervalle QTc, a publié des résultats similaires aux nôtres et révèle des QTc plus long avec une mesure manuelle.¹⁴¹

Bref, il est important de rappeler aux cliniciens de se méfier des chiffres indiqués sur un ECG automatique, particulièrement l'intervalle QTc. Encore une fois, cette découverte n'est pas unique, plusieurs auteurs ont déjà débattu de la faiblesse des mesures automatiques de cet intervalle.^{70;72;77;78} Étant donné que la mesure manuelle de l'intervalle QTc a un avantage sur les logiciels d'interprétations automatiques, les psychiatres et les médecins traitants en santé mentale qui exigent des ECG auraient tout avantage à acheminer leurs tracés à un cardiologue d'expérience et familier avec les méthodes de mesure manuelle de l'intervalle QTc.^{72;128}

4.3 : Gain de poids et indice de masse corporelle

En ce qui concerne le gain de poids d'une clientèle pédiatrique sous médication antipsychotique atypique, les données disponibles suggèrent que les enfants et les adolescents seraient plus à risque que les adultes de subir un gain de poids significatif lorsque traités avec un antipsychotique de deuxième génération. La comparaison des différents atypiques dans la population pédiatrique est rare mais conduit à l'hypothèse que l'olanzapine est associée à un plus grand risque de gain de poids, tout comme chez l'adulte. En fait, des 25 sujets pédiatriques (moyenne d'âge, 13,8 ans) suivis sur une période de 6,2 ± 2,1 semaines, l'olanzapine (n = 11) a occasionné un gain de poids significatif (5,7 kg) comparativement à la rispéridone (n = 4 ; 2,6 kg) et la quétiapine (n = 10; 1,0 kg) (**Figure 13**). Ces résultats sont comparables à l'étude à devis ouvert menée par *Ratzoni et al.* dans laquelle le gain de poids a été évalué chez 50 adolescents (moyenne 17,1 ans) traités sur

une période de 8 à 12 semaines avec de l'olanzapine ($n = 21$), de la rispéridone ($n = 21$) ou de l'halopéridol ($n = 8$). Dans cet échantillon, l'olanzapine a causé un gain de poids plus significatif (7,2 kg) que la rispéridone (3,9 kg) ou l'halopéridol (1,1 kg) ($p = 0,02$). Également, sur une période de huit semaines, une étude randomisée de *Sikich et al.* qui comparait ces mêmes antipsychotiques chez 50 sujets pédiatriques (moyenne d'âge, 14,2 ans) a démontré que l'olanzapine ($n = 16$) causait un gain de poids plus significatif (7,1 kg; $p = 0,04$) que ne le faisait la rispéridone ($n = 19$; 4,9 kg) ou l'halopéridol ($n = 15$; 5,3 kg).

Bien que l'utilisation de l'IMC comme indicateur d'adiposité soit largement acceptée, la détermination d'un système de classification spécifique pour l'obésité et le surpoids des jeunes s'est avérée difficile.^{163;164} Des changements constants de la composition corporelle pendant la croissance signifient que le rapport entre poids-taille et adiposité pendant l'enfance et l'adolescence dépend de l'âge et ce rapport est également influencé par l'origine ethnique et le sexe.¹⁶⁵ Ainsi, l'IMC des enfants n'est pas calculé comme celui des adultes. Dans un contexte d'adulte, l'IMC est une variable simple à définition fixe pouvant se comparer à des standards (normale entre 18,5 et 24,9). Une personne est obèse lorsque l'IMC est supérieur à 30 et souffre d'embonpoint lorsqu'il est compris entre 25 et 30.¹⁶⁶

L'IMC pour les enfants est déterminé sur des graphiques de croissance dépendants du sexe. Ces graphiques sont utilisés pour les enfants et adolescents de 2 à 20 ans.¹⁶⁷ Chacun des graphiques d'IMC pour les enfants de sexe spécifique contient une série de courbes indiquant les percentiles spécifiques. Les professionnels de la santé utilisent des limites de percentiles établies pour identifier un poids insuffisant ou un surpoids chez un enfant. Les individus dont l'IMC percentile est supérieur au 95^e percentile sont obèses. Ceux qui se situent entre le 85^e et le 95^e percentile sont considérés comme faisant de l'embonpoint tandis que ceux dont l'IMC est inférieur au 5^e percentile souffrent d'insuffisance pondérale.¹⁶⁸ Un tableau de calcul de l'IMC percentile se trouve sur le site officiel du Centers for Disease Control and Prevention <www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi>.

Bien que cette méthodologie soit cruciale dans les études à moyen et à long terme pour l'évaluation du gain de poids associé aux antipsychotiques atypiques, à ce jour, aucune étude pédiatrique évaluant cette médication et utilisant précisément cet ajustement de l'IMC percentile n'a été publiée.⁴⁵ Pour pallier cette absence de seuil significatif dans le gain de poids chez les enfants et les adolescents qui vivent des croissances développementales à des vitesses différentes, certains auteurs ont proposé rendre significative une augmentation de plus de 5% de l'IMC percentile dans les trois premiers mois de traitement.⁴⁵

Tout comme le poids, l'IMC standard du groupe d'olanzapine a crû significativement de 1,7 kg/m² comparativement au groupe quétiapine et rispéridone pour lesquels une augmentation de l'IMC de 0,3 kg/m² et 0,8 kg/m² a été notée, respectivement (**Figure 13**). Par exemple, un sujet masculin est passé d'un IMC de 21,1 à un IMC de 25,1 durant son traitement d'olanzapine, montrant ainsi qu'il est passé d'une catégorie normale à une possibilité d'embonpoint selon les normes adultes d'évaluation de l'IMC. En utilisant les nouvelles normes pédiatriques, ce même patient est passé du 52^e au 86^e percentile, ce qui signifie qu'il est passé d'une catégorie normale à de l'embonpoint, selon l'IMC percentile relié à l'âge et au sexe. En fait, 8 des 11 patients du groupe d'olanzapine ont connu une augmentation de plus de 5 % de leur valeur d'IMC percentile de base après 6 semaines de traitement pharmacologique. Le gain de poids relatif de 5% comparé à la valeur du poids de base durant les trois premiers mois de traitement semble justifié. En effet, durant cette période relativement courte, la période de croissance ne contribue pas au gain de poids, selon les nouvelles courbes de croissance récemment élaborées pour les enfants par le « Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ». ¹⁶⁹ Pour des périodes d'observation plus longues, l'IMC en post-évaluation a besoin d'être réajusté en percentile selon des nouvelles normes d'âge et de sexe.

En résumé, chez nos sujets pédiatriques, un traitement pharmacologique d'olanzapine semble affecter davantage l'allongement de l'intervalle QTc. Toutefois, bien

que la rispéridone ne se soit pas démarquée significativement (probablement en raison d'un nombre insuffisant de sujets dans ce groupe), cette médication a démontré l'importance de la polypharmacologie concernant l'allongement de l'intervalle QTc. La quétiapine, le seul agent qui a été administré à un groupe qui n'était pas en situation de co-médication, n'a pas influencé le QTc dans notre étude. Cependant, dans les études cliniques impliquant une plus grande cohorte, la quétiapine demeure l'atypique qui retient le plus d'attention à cause de sa propension à entraîner un allongement du QTc.

À l'intérieur des autres paramètres électrocardiographiques examinés dans cette étude, seule la FC semble être affectée par un traitement d'olanzapine, probablement en raison de ses propriétés anticholinergiques plus importante. De plus, hormis la médication, la FC tend à diminuer avec l'âge de notre population pédiatrique. Ce ralentissement de la fréquence cardiaque est évidemment associée avec une augmentation des paramètres PR et QRS. Dans notre population à l'étude, le sexe semble affecter uniquement l'intervalle QRS, notamment parce qu'on remarque qu'il augmente chez les garçons. Malgré les résultats de notre étude sur les facteurs de risque, le sexe féminin post-pubertaire est effectivement reconnu comme étant un facteur de risque de l'allongement de l'intervalle QTc, sauf qu'il ne semble pas agir aussi fortement sur le QTc en présence d'une clientèle pédiatrique limitée impliquant un mélange de sujets pré- et post-pubertaires.

Il est inquiétant de constater qu'une médication de plus en plus prescrite chez une population pédiatrique possède le désavantage d'engendrer un gain de poids plus important que pour la première génération d'antipsychotique. Ce mécanisme de gain pondéral, étant plus marqué avec l'olanzapine, n'est pas encore élucidé. Sous cette médication, l'un des effets secondaires est le sentiment persistant d'une faim insatiable. Cette tendance suscite beaucoup d'inquiétudes en raison de l'association bien connue entre le gain de poids et l'obésité chez les enfants et les complications futures de morbidité et mortalité cardiovasculaire.

4.4 : Avantages et limites de l'étude

Le devis prospectif de cette étude offrait l'avantage de sélectionner les patients de plusieurs cliniques externes du programme de pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies. Ce type de recrutement a permis l'enrôlement d'une cohorte de sujets représentatifs de la population-cible. Par ailleurs, la méthodologie et les techniques utilisées pour quantifier l'allongement de l'intervalle QTc d'origine médicamenteuse sont répandues et bien établies dans la littérature. Tous les ECG ont été effectués par la même personne habituée à interagir avec une clientèle pédiatrique en santé mentale, ce qui a diminué le risque de variabilité des résultats. L'uniformité dans l'interprétation des tracés d'ECG et la mesure du QTc a été maximisée puisque un seul cardiologue pédiatre expérimenté a fait la lecture des tracés pédiatriques.

Toutefois, cette étude était limitée en raison de son faible échantillon pédiatrique et l'absence d'un groupe contrôle. Le modèle à devis ouvert, un déséquilibre entre les sexes ainsi qu'une hétérogénéité dans l'âge et le diagnostic ont contribué à réduire la puissance de cette étude. L'extrapolation des résultats à la population pédiatrique en général doit donc être interprétée avec précaution. Également, le devis observationnel de l'étude introduit la possibilité de facteurs confondants inconnus, qui pourraient expliquer ou masquer l'allongement de l'intervalle QT avec les antipsychotiques atypiques.

De plus, seulement deux mesures d'ECG de base en pré-évaluation ont été obtenues pour chaque patient. Bien qu'un bon nombre d'études cliniques utilisent un seul ECG comme valeur de base, une moyenne de deux ECG à différentes périodes de la journée peut représenter ou non une vraie valeur de base personnelle.

4.5 : Pertinence et implication clinique

Jusqu'à maintenant, il n'y avait que très peu d'études sur le potentiel arythmique des antipsychotiques atypiques au sein une clientèle pédiatrique dans la littérature scientifique. Considérant que l'utilisation de ces médicaments chez les jeunes se rapproche de celle qu'en font les adultes, cette étude apporte des résultats complémentaires pour actualiser la sécurité clinique de ces traitements chez une clientèle pédiatrique. De plus, la

standardisation de l'évaluation de l'intervalle QTc en recherche et en clinique est très ambiguë. Les retombées de cette méthodologie renouvelée et des résultats obtenus démystifient l'ambivalence à propos de la pertinence du suivi cardiovasculaire avec les antipsychotiques atypiques.

En fait, cette étude, enrichie les recommandations d'experts en cardiologie pédiatrique^{23;131-133}, aidera les cliniciens en santé mentale à comprendre la simplicité d'une surveillance cardiaque à l'aide d'ECG et l'importance d'un dépistage arythmique lorsqu'un antipsychotique atypique est employé. Ces recommandations impliquent principalement les précautions à prendre pour ne pas échapper à l'allongement de l'intervalle QTc d'origine médicamenteuse ou à la prolongation congénitale de base. Pour maximiser le dépistage et le suivi des patients sous médication psychotrope, les résultats de cette étude suggèrent qu'il faut être sensibilisé à l'interprétation manuelle d'un ECG et idéalement avoir recours à un cardiologue pédiatre.

4.6 : Suite des travaux

En général, l'évaluation des événements défavorables et de la sécurité d'un traitement pharmacologique sont négligées en recherche pédiatrique. Cette négligence est dramatique, étant donné que le rythme de prescription de médicaments psychotropes chez cette population a pratiquement atteint celui de l'adulte. De même, il faut considérer que l'impact à plus long terme des effets secondaires est potentiellement plus problématique chez les individus en développement. Ainsi, plus de données sont requises sur les effets aigus et chroniques des antipsychotiques de deuxième génération, sur la composition corporelle, le métabolisme lipidique, la résistance à l'insuline ainsi que sur le diabète chez les jeunes. Cette problématique métabolique avec les antipsychotiques atypiques chez une population pédiatrique a retenu l'attention lors de la recension des écrits. L'élaboration d'un projet de recherche à plus large échelle se rapprochant de la pratique clinique aidera à démystifier l'inquiétude provoquée par les effets métaboliques d'origine médicamenteuse probables en santé mentale.

À la lumière de l'analyse des résultats, plusieurs pistes de recherche semblent intéressantes. Premièrement, effectuer des Holter avant et après la médication afin de mieux préciser le potentiel arythmogène des psychotropes et analyser les ECG en fonction de la dispersion de l'intervalle QTc serait une avenue intéressante à explorer. Deuxièmement, il serait important de confirmer l'état des effets métaboliques des antipsychotiques atypiques chez les sujets pédiatriques dans le but de définir si ces effets sont des phénomènes constants ou transitoires. Ensuite, puisque la littérature nous suggère que la population pédiatrique risque davantage de subir des changements anthropométriques et des complications métaboliques, il serait pertinent d'étudier et d'identifier des paramètres individuels à la base afin d'identifier les individus les plus à risque concernant certains effets métaboliques. Finalement, chez les sujets qui demeurent aux prises avec des problèmes de gain de poids et de troubles métaboliques, et dont le traitement pharmacologique est exigé pour améliorer leur état de santé mentale, la pertinence de l'implantation d'un programme d'activité physique chez ces jeunes pourrait être évaluée.

Conclusion

Bien que les agents antipsychotiques atypiques apportent des bénéfices considérables chez plusieurs patients, le doute persiste quant aux effets cardiovasculaires de ces agents dans la population pédiatrique. La capacité des antipsychotiques atypiques à allonger l'intervalle QTc est continuellement remise en doute. Dans cette étude portant sur des sujets pédiatriques suivis aux cliniques externes du programme de pédopsychiatrie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies, cet effet semble être plus évident avec l'olanzapine. Cependant, la rispéridone associée avec un inhibiteur enzymatique pourrait produire des changements supérieurs à ceux obtenus avec l'olanzapine. Contrairement à cette étude, les recherches cliniques à plus grande échelle soupçonnent davantage la quétiapine lorsque ces trois atypiques sont évalués. Toutefois, l'existence d'un réel danger en cas d'allongement de l'intervalle QTc demeure encore incertain et les arythmies de type TdP sont très rares. En fait, la littérature mentionne qu'un véritable danger existe si et seulement si le QTc

franchit les 500 msec ou augmente de plus de 60 msec. C'est pour cette raison qu'aucun sujet de cette étude n'a cessé sa médication pour cause d'allongement du QTc.

Dans le but de démystifier le phénomène nébuleux de l'allongement de l'intervalle QTc avec les antipsychotiques atypiques, d'autres études plus fondamentales, portant particulièrement sur les effets de ces agents sur les courants K^+ impliqués dans la prolongation de l'intervalle QTc, devront être élaborées. De plus, les études cliniques sur l'efficacité et la sécurité sont nécessaires en pédiatrie, mais les chercheurs ne devront pas omettre d'incorporer plusieurs mesures d'ECG en pré- et post-évaluation et de veiller à bien évaluer les changements des différents paramètres électrocardiographiques. En ce qui concerne l'intervalle QTc, il convient de mesurer adéquatement la fréquence cardiaque (durée du cycle RR) ainsi que l'étendue de l'intervalle QRS.

L'allongement de l'intervalle QTc d'origine médicamenteuse demeurera un problème pertinent dans le milieu clinique. Malgré le danger potentiel inconnu, les sujets de la présente étude ont été assurés d'un suivi cardiovasculaire, ce qui a rendu leur traitement encore plus sécuritaire. En général, un agent susceptible d'affecter le QTc ne devrait pas échapper à la vigilance des cliniciens.

Références :

1. Findling RL, Schulz SC, Reed MD, et al. The antipsychotics. A pediatric perspective. *Pediatr Clin North Am* 1998;45: 1205-1232
2. Campbell M, Rapoport JL, Simpson GM. Antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38: 537-545
3. McDougale CJ, Stigler KA, Posey DJ. Treatment of aggression in children and adolescents with autism and conduct disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 4: 16-25
4. Quintin P, Thomas P. [Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes.]. *Encephale* 2004;30: 583-589
5. Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, et al. [Antipsychotics in bipolar disorders]. *Encephale* 2004;30: 417-424
6. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS. Clinical Handbook of psychotropic drugs for children and adolescents. Hogrefe & Huber; 2004
7. Connor DF, Ozbayrak KR, Harrison RJ, et al. Prevalence and patterns of psychotropic and anticonvulsant medication use in children and adolescents referred to residential treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8: 27-38

8. Cooper WO, Hickson GB, Fuchs C, et al. New users of antipsychotic medications among children enrolled in TennCare. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158: 753-759
9. Committee for Proprietary Medicinal Products: (CPMP). Points to Consider: The Assessment of the Potential for QT Interval Prolongation by Non-Cardiovascular Medicinal Products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, England. Human Medicines Evaluation Unit.
10. Committee on Safety of Medicines-Medicines Control Agency. QT interval prolongation with antipsychotics. Current Problems in Pharmacovigilance 2001;27:
11. Press release January 5 1998. Seldane Removed from U.S. Market over Safety Concerns: Available at
<http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=919> , site visité le 11 septembre. 2006:
12. US Department of Health and Human Services F. Determination That Astemizole 10-Milligram Tablets Were Withdrawn From Sale for Safety Reasons, Federal register : August 23, 1999, Available at :
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/082399e.txt>, site visité le 3 septembre. 2006:
13. Rawling M. Committee on Safety of Medicines. Suspension of Serdolect (sertindole), 1998, Available at :

<http://www.info.doh.gov.uk/doh/embroadcast.nsf/0/e81f6d9cb24d582280256dad004967ce?OpenDocument>, Site visité le 4 Septembre. 2006:

14. Santé Canada 2005. Arrêt de vente de l'antipsychotique Thioridazine. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_95_f.html Site visionné le 3 Septembre. 2006:
15. Cheng-Shannon J, McGough JJ, Pataki C, et al. Second-generation antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14: 372-394
16. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, et al. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000;283: 1025-1030
17. Vitiello B. Psychopharmacology for young children: clinical needs and research opportunities. *Pediatrics* 2001;108: 983-989
18. Kaplan SL, Simms RM, Busner J. Prescribing practices of outpatient child psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33: 35-44
19. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41: 337-343
20. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: an atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2002;24: 21-37

21. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 2003;56: 164-170
22. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud R, et al. Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type 2 diabetes mellitus in patients with mood disorders. *Clin Ther* 2003;25: 1150-1171
23. Blair J, Taggart B, Martin A. Electrocardiographic safety profile and monitoring guidelines in pediatric psychopharmacology. *J Neural Transm* 2004;111: 791-815
24. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1334-1349
25. Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, et al. A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11: 415-424
26. Drici MD, Wang WX, Liu XK, et al. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18: 477-481
27. Shen WW. The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11: 145-158
28. Drolet B, Yang T, Daleau P, et al. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41: 934-937

29. Posey DJ, Walsh KH, Wilson GA, et al. Risperidone in the treatment of two very young children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9: 273-276
30. Hustey FM. Acute quetiapine poisoning. *J Emerg Med* 1999;17: 995-997
31. Kurth J, Maguire G. Pediatric case report of quetiapine overdose and QTc prolongation. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16: 229-231
32. Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39: 1-14
33. Baldessarini RJ, Tazazi FI, Limbird LE, et al. Chapitre 20: Drugs and the treatment of psychiatric disorder. Psychosis and mania. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 édition ed. New York: McCraw-Hill; 2001:485-520
34. Potter Wz, Hollister LE. Chapitre 29 : Antipsychotic agents and lithium. In: Katzung B.G., ed. Basic & Clinical Pharmacology 9 édition ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004:462-481
35. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, et al. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159: 133-135
36. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002;47: 27-38

37. Stahl SM. Chapitre 11: neuroleptiques et antipsychotiques. Psychopharmacologie essentielle. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002:401-458
38. Chouinard G, Kopala L, Labelle A, et al. Phase-IV multicentre clinical study of risperidone in the treatment of outpatients with schizophrenia. The RIS-CAN-3 Study Group. Can J Psychiatry 1998;43: 1018-1025
39. Snyder R, Turgay A, Aman M, et al. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41: 1026-1036
40. Biederman J, Mick E, Faraone SV, et al. Risperidone for the treatment of affective symptoms in children with disruptive behavior disorder: a post hoc analysis of data from a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-arm study. Clin Ther 2006;28: 794-800
41. Tandon R. Safety and tolerability: how do newer generation "atypical" antipsychotics compare? Psychiatr Q 2002;73: 297-311
42. Conley RR, Kelly DL. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: a review of clinical pharmacology and medication-associated side effects. Isr J Psychiatry Relat Sci 2005;42: 51-60
43. Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 27: 27-34

44. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23: 5-12
45. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15: 177-206
46. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71: 195-212
47. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004;70: 1-17
48. Koro CE, Meyer JM. Atypical antipsychotic therapy and hyperlipidemia: a review. *Essent Psychopharmacol* 2005;6: 148-157
49. Santé Canada 2002. L'emploi de la clozapine, médicament contre la schizophrénie, est associé à un risque de toxicité cardiovasculaire. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/clozaril_pa-ap_f.pdf, Site visité le 14 octobre . 2006:
50. Razminia M, Salem Y, Devaki S, et al. Clozapine induced myopericarditis: early recognition improves clinical outcome. *Am J Ther* 2006;13: 274-276
51. Fang J, Gorrod JW. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19: 491-510

52. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005;4: 1
53. Nudelman E, Vinuela LM, Cohen CI. Safety in overdose of quetiapine: a case report. *J Clin Psychiatry* 1998;59: 433
54. Tran HT. Torsades de pointes induced by nonantiarrhythmic drugs. *Conn Med* 1994;58: 291-295
55. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36: 233-252
56. FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. Briefing Document for ZELDOX® CAPSULES (Ziprasidone HCl) 2000, Available at :
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619bla.pdf>. Site visité le 6, 12 et 27 octobre. 2006:
57. Gordon M. Memorandum from the Division of CardioRenal Drug Products Consultation regarding Ziprasidone, NDA #20825, study report of Clinical Pharmacology Protocol #128-054, 2000. Available at :
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1b.pdf>. Site visité le 12 septembre. 2006:

58. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997;31: 867-870
59. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158: 1774-1782
60. KELLY HG, FAY JE, LAVERTY SG. Thioridazine Hydrochloride (Mellaril): Its effects on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963;89: 546-554
61. Giles TD, Modlin RK. Death associated with ventricular arrhythmia and thioridazine hydrochloride. *JAMA* 1968;205: 108-110
62. Goodson WH, Jr., Litkenhous EE, Jr. Sudden unexplained death in a psychiatric patient taking thioridazine. *South Med J* 1976;69: 311, 315, 320
63. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354: 1625-1633
64. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, et al. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28: 35-51
65. Vieweg WV. New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5: 205-215
66. Gluais P, Bastide M, Caron J, et al. Risperidone prolongs cardiac action potential through reduction of K⁺ currents in rabbit myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002;444: 123-132

67. Gluais P, Bastide M, Grandmougin D, et al. Risperidone reduces K⁺ currents in human atrial myocytes and prolongs repolarization in human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2004;497: 215-222
68. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000;47: 219-233
69. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000;23: 215-228
70. Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001;24: 323-351
71. Yap YG, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Doctors need to be aware that many drugs can cause qt prolongation. *BMJ* 2000;320: 1158-1159
72. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM, et al. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002;144: 769-781
73. Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20: 243-251

74. Garson A, Jr. How to measure the QT interval--what is normal? *Am J Cardiol* 1993;72: 14B-16B
75. Thomas M, Maconochie JG, Fletcher E. The dilemma of the prolonged QT interval in early drug studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41: 77-81
76. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, et al. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269: 1532-1536
77. Miller MD, Porter C, Ackerman MJ. Diagnostic accuracy of screening electrocardiograms in long QT syndrome I. *Pediatrics* 2001;108: 8-12
78. Kautzner J. QT interval measurements. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6: 273-277
79. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17: 333-336
80. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1918;7: 353-370
81. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, et al. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43: 1-45
82. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003;289: 2041-2044
83. Batchvarov V, Malik M. Individual patterns of QT/RR relationship. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6: 282-288

84. Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12: 411-420
85. Dmitrienko A, Smith BP. Analysis of the QT interval in clinical trials. *Drug Inf J* 2002;36: 269-279
86. Wernicke JF, Faries D, Breitung R, et al. QT correction methods in children and adolescents. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16: 76-81
87. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1992;327: 846-852
88. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348: 1866-1874
89. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72: 23B-25B
90. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62: 1649-1671
91. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107: 85-95
92. Vincent GM. The Long QT Syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2002;2: 127-142

93. Cheng CF, Kuo HC, Chien KR. Genetic modifiers of cardiac arrhythmias. *Trends Mol Med* 2003;9: 59-66
94. Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000;102: 1178-1185
95. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, et al. K(V)LQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I(Ks) cardiac potassium current. *Nature* 1996;384: 78-80
96. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, et al. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 1996;384: 80-83
97. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, et al. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995;81: 299-307
98. Priori SG, Napolitano C. Genetic defects of cardiac ion channels. The hidden substrate for torsades de pointes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16: 89-92
99. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;80: 805-811
100. Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, et al. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997;17: 338-340

101. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999;97: 175-187
102. Strong WB, Downs TD, Liebman J, et al. The normal adolescent electrocardiogram. *Am Heart J* 1972;83: 115-128
103. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, et al. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol* 1994;27 Suppl: 14-19
104. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001;22: 702-711
105. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8: 690-695
106. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998;97: 2237-2244
107. Abi-Gerges N, Philp K, Pollard C, et al. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18: 139-151
108. Larsen JA, Kadish AH. Effects of gender on cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9: 655-664

109. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 93-99
110. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 103-109
111. Justo D, Prokhorov V, Heller K, et al. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111: 171-176
112. Eberle T, Hessling G, Ulmer HE, et al. Prediction of normal QT intervals in children. *J Electrocardiol* 1998;31 Suppl: 121-125
113. Pearl W. Effects of gender, age, and heart rate on QT intervals in children. *Pediatr Cardiol* 1996;17: 135-136
114. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000;140: 678-683
115. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84: 1136-1144

116. Ahnve S. QT interval prolongation in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1985;6 Suppl D: 85-95
117. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57: 1074-1077
118. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991;84: 1516-1523
119. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20: 278-284
120. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994;90: 779-785
121. Leotta G, Maule S, Rabbia F, et al. Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects. *J Hum Hypertens* 2005;19: 623-627
122. Morissette P, Hreiche R, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes. *Can J Cardiol* 2005;21: 857-864

123. Geelen P, Drolet B, Lessard E, et al. Concomitant Block of the Rapid (I(Kr)) and Slow (I(Ks)) Components of the Delayed Rectifier Potassium Current is Associated With Additional Drug Effects on Lengthening of Cardiac Repolarization. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4: 143-150
124. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94: 1018-1022
125. Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al. Prolonged QT interval in acute psychotic patients. *Psychiatry Res* 2000;94: 279-285
126. Yang T, Snyders DJ, Roden DM. Rapid inactivation determines the rectification and [K⁺]_o dependence of the rapid component of the delayed rectifier K⁺ current in cardiac cells. *Circ Res* 1997;80: 782-789
127. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 2002;238: 163-179
128. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289: 2120-2127
129. Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *J Pharm Pharmacol* 2006;58: 871-885

130. LLerena A, Berecz R, Dorado P, et al. QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2004;18: 189-193
131. Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42: 642-650
132. Francis PD. Effects of psychotropic medications on the pediatric electrocardiogram and recommendations for monitoring. *Curr Opin Pediatr* 2002;14: 224-230
133. Gutgesell H, Atkins D, Barst R, et al. AHA Scientific Statement: cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38: 1047-1050
134. Ames D, Camm J, Cook P, et al. [Minimizing the risks associated with QTc prolongation in people with schizophrenia. A consensus statement by the Cardiac Safety in Schizophrenia Group]. *Encephale* 2002;28: 552-562
135. Greenhill LL, Vitiello B, Riddle MA, et al. Review of safety assessment methods used in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42: 627-633

136. Gesell LB, Stephen M. Toxicity following a single dose of risperidone for pediatric attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35: 549
137. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000;41: 63-65
138. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001;20: 215-219
139. Dineen S, Withrow K, Voronovitch L, et al. QTc prolongation and high-dose olanzapine. *Psychosomatics* 2003;44: 174-175
140. The University of Arizona Health Sciences Center. QT drugs lists. Available at : www.qtdrugs.org Site visité le 6 octobre. 2006:
141. Blair J, Scahill L, State M, et al. Electrocardiographic changes in children and adolescents treated with ziprasidone: a prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44: 73-79
142. Kosky N. A possible association between high normal and high dose olanzapine and prolongation of the PR interval. *J Psychopharmacol* 2002;16: 181-182
143. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart* 2005;91: 1626-1630

144. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 596-601
145. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clin Ther* 2004;26: 1936-1946
146. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1686-1696
147. Woods SW, Martin A, Spector SG, et al. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41: 1439-1446
148. Safer DJ. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24: 429-436
149. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, et al. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents: prevalence, clinical relevance, and management. *Paediatr Drugs* 2004;6: 33-44
150. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, et al. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 133-145
151. Jekel JF, Elmore JG, Katz DL. *Epidemiology, Biostatistics, and Preventive Medicine*. Philadelphia: 1996

152. Patel NC, Sierk P, Dorson PG, et al. Experience with ziprasidone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41: 495

153. Malone RP, Delaney MA, Gifford C. Ziprasidone treatment-associated changes in QTc and weight in adolescents with autism. Poster presented at the Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Miami, October. 2003:

154. Khongphatthanayothin A, Lane J, Thomas D, et al. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatr* 1998;133: 51-56

155. Santé Canada 2000. Le Prepulsid MD sera retiré du marché à la suite de complications cardiaques. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2000/2000_56_f.html Site visité le 19 octobre . 2006:

156. Santé Canada 2000. "Avis aux professionnels de la santé" PREPULSID® (cisapride) Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2000/prepulsid_hpc-cps_f.html Site visité le 20 Octobre. 2006:

157. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, et al. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52: 231-238

158. Jurima-Romet M, Crawford K, Cyr T, et al. Terfenadine metabolism in human liver. In vitro inhibition by macrolide antibiotics and azole antifungals. *Drug Metab Dispos* 1994;22: 849-857
159. Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* 1999;65: 10-20
160. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P, et al. QT interval as a cardiac risk factor in a middle aged population. *Heart* 1997;77: 543-548
161. Darpo B, Agin M, Kazierad DJ, et al. Man versus machine: is there an optimal method for QT measurements in thorough QT studies? *J Clin Pharmacol* 2006;46: 598-612
162. Azie NE, Adams G, Darpo B, et al. Comparing methods of measurement for detecting drug-induced changes in the QT interval: implications for thoroughly conducted ECG studies. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9: 166-174
163. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 978-985

164. Organisation mondiale de la santé. Obesity : preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series, No. 894. WHO consultation on obesity. Genève: Organisation mondial de la santé, 1999. Execute summary at www.who.int/nut/publications.htm#obs (version à jour le 4 août 2004). site visité le 9 septembre. 2006:
165. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics* 1997;99: 804-807
166. Rossner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26 Suppl 4: S2-S4
167. Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 145S-148S
168. Krebs NF, Jacobson MS. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003;112: 424-430
169. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. 2000 CDC Growth Charts: United States. www.cdc.gov/growthcharts (version à jour le 4 août 2004). Accédé le 12 septembre. 2006:

Annexe :

Annexe 1: Fiche d'information personnelle

Date de l'ECG : _____ Heure : _____ Numéro : _____

☐ 1^{er} pré ☐ 2^e pré ☐ 1^{er} post ☐ 2^e post ☐ 3^e post

Fiche d'information

(feuille de renseignements à remplir par le chercheur)

Nom du participant(e) : _____ Date de naissance : _____
jour / mois / année

☐ M

d'identification du patient : _____

☐ F

Services d'hospitalisation :

Services ambulatoires :

☐ Unité 106

☐ Unité 206 (22)

☐ Unité 206 (26B)

☐ Unité 106 (16B)

☐ Unité 206 (26A)

☐ Centre jeunesse

☐ Autre : _____

Nom du représentant légal du participant(e) : _____

Coordonnées : _____ tél. : () _____

_____ tél. : () _____

Nom du témoin : _____ Signature : _____

le jour du test (ECG)

Poids le jour du test (ECG) : _____ (lbs) _____ (Kg)
Taille le jour du test (ECG) : _____ (cm) _____ (pi)

L'état de jeûne : _____

Médication(s)

et date du début

du traitement

(Date du début du traitement)

Médication(s)

le jour

de l'ECG

(heure de prise du médicament)

Rappel : T(max.) pour risperidone et quétiapine est 1 à 2 h
T(max.) pour olanzapine est 5 à 8 h

ECG effectué durant le T(max.) : ☐ OUI ☐ NON

QT non corrigé
Moyenné sur 3 à 5 batt.
_____ msec

RR :

_____ msec

Intervalle QTc :

_____ msec

Annexe 2 : Questionnaire d'enrôlement

QUESTIONNAIRE AU MOMENT DE L'ENRÔLEMENT

(Ce questionnaire doit être rempli par le pédopsychiatre et/ou le chercheur)

Initiale du patient : _____

Numéro : _____

CRITÈRES D'INCLUSION

Dans cette section, si la réponse " non " est sélectionnée, le patient n'est pas éligible

Patient âgé entre 6 et 17 ans inclusivement.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient débutant un traitement de risperidone, quetiapine et/ou olanzapine et suivi au programme de pédopsychiatrie de HRDP.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient qui présente une valeur du QTc de moins de 450 ms et une valeur de fréquence cardiaque entre 50 et 110 battements par minute durant l'ECG du pré test.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Obtenir de ce patient au moins deux (2) ECG e pré-traitement.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

CRITÈRE D'EXCLUSION

Dans cette section, si la réponse " oui " est sélectionnée, le patient n'est pas éligible

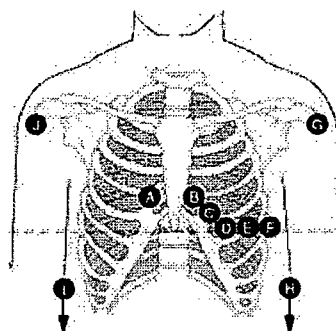
Patiente enceinte.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient avec histoire d'hypersensibilité aux antipsychotiques	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient avec histoire d'un syndrome malin des neuroleptiques.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient avec histoire personnelle ou familiale de syndrome du long QT (LQTS).	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient possédant ou ayant un historique de malformation cardiaque pédiatrique opéré ou non, d'hypertension artérielle, de complication hépatique ou rénale, de maladie pulmonaire, d'AVC ou toute autre grande anomalie cardio-vasculaire soupçonnée par le médecin traitant .	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient recevant un traitement d'antipsychotique atypique de première génération.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient qui a débuté une prescription pharmacologique quelconque dans les 4 semaines antérieurement au premier ECG, à l'exception du lorazepam et clonazepam prescrit en PRN. (si prescription pharmacologique est introduite depuis plus d'un mois, cochez non)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient avec symptôme de désordre du mouvement pouvant interférer avec la conductibilité de l'ECG ou sous bêta-bloqueur ou autres médicaments pour les troubles moteurs.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

CARACTERISTIQUES DU SUJET (<i>variables confondantes</i>)				
DESÉQUILIBRE IONIQUE : <i>date du test :</i> <hr/>	Potassium <hr/> Valeur <hr/> normale	Sodium <hr/> Valeur <hr/> normale	Calcium <hr/> Valeur <hr/> normale	Magnésium <hr/> Valeur <hr/> normale
Patient avec critère d'abus ou de dépendance à une substance selon le DSM-IV			<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
DIAGNOSTICS DU SUJET ET CO-MORBIDITÉS				
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> </div> <div style="width: 35%;"> Date : <hr/> Date : <hr/> Date : <hr/> Date : <hr/> </div> </div>				
Collaboratrice clinique : Dre Hélène Bouvier, Hôpital Rivière-des-Prairies, Tél. <div style="float: right; font-size: small;">[information retirée / information withdrawn]</div> <div style="clear: both;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 60%;"> <div style="background-color: black; color: white; font-size: x-small; padding: 2px;">[information retirée / information withdrawn]</div> Co-chercheur : Michael Dobie, Hôpital Rivière-des-Prairies, Tél. <div style="background-color: black; color: white; font-size: x-small; padding: 2px;">[information retirée / information withdrawn]</div> </div> <div style="width: 35%;"> <div style="background-color: black; color: white; font-size: x-small; padding: 2px;">[information retirée / information withdrawn]</div> </div> </div>				

Annexe 3 : Placement des électrodes sur la surface du corps pour ECG au repos

Application des électrodes

Configuration standard des électrodes (12 dérivations)



40A

Configuration standard des électrodes (12 dérivations)

	Etiquette AHA	Etiquette CEI	Position
A	V1 rouge	C1 rouge	Quatrième espace intercostal au niveau du bord droit du sternum.
B	V2 jaune	C2 jaune	Quatrième espace intercostal au niveau du bord gauche du sternum.
C	V3 verte	C3 verte	A mi-distance entre B et D.
D	V4 bleue	C4 marron	Sur la ligne médio-claviculaire au niveau du cinquième espace intercostal.
E	V5 orange	C5 noire	Sur la ligne axillaire antérieure, au même niveau que D.
F	V6 violette	C6 violette	Sur la ligne médio-axillaire, au même niveau que D et E.
G	LA noire	L jaune	Deltôïdes gauche et droit.
J	RA blanche	R rouge	
H	LL rouge	F verte	Cuisses gauche et droite.
I	RL verte	N noire	

Annexe 4 : Autorisations des éditeurs

Permission is granted for the two figures. However please note that they may only be used for your thesis and only distributed to your four directors. If you plan on publishing or distributing in any other manner, you must request permission and pay the permission fee (\$125 per figure).

Please let me know if you have any questions.

Maureen Bunner-Hunsucker

----- Original Message -----

From: "Dobie Michael" [information retirée / information withdrawn]

To: [information retirée / information withdrawn]

Sent: Monday, December 11, 2006 2:06 PM

Subject: Permissions from Publisher for reprinting figures in a thesis to obtain a master degree

Dear publisher

I write to you today to ask permission from publisher to reprint several figures in

one of your article: New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval

Prolongation, written by W. Victor R. Vieweg, M.D. Requesting using juste

the figure 2 (Cardiac Action Potential) and Fig 3 Action Potentiel. I am

presently writing a thesis on atypical antipsychotic and there cardiovascular effects. These figures, with your permission, will be helpful

to illustrate the subject at hand, and will insure a better visualization to

maximized the quality of this scientific thesis.

Your full name/title : Michael Dobie

Your email address : [information retirée / information withdrawn]
[information retirée / information withdrawn]

Your fax number : [information retirée / information withdrawn]

Your direct telephone number : [information retirée / information withdrawn]

Full mailing address : Hôpital-Rivière-des-Prairies, 7070 Boul. Perras,
Montreal, Québec Canada H1E 1A4

A full citation of the article/figure/supplement including the year,

volume
number, article title, lead author, page numbers, and figure/table
numbers
(if applicable) : Just Figure 2 (page 206) and figure 3 (page 207) from
the
article Title : New Generation Antipsychotic Drugs and QTcInterval
prolongation written by W. Victor R. Vieweg, M.D ; Primary Care
Companion J
Clin Psychiatry 2003 ; 5 : 205-215

Number of copies you wish to make (if applicable) : 04, one for each
of my
director (Professors)

Intended use : Thesis for Master degree

Yours sincerely

Michael Dobie B. Sc.

Master Candidate in Sciences Pharmacology
Faculty of Pharmacy
University of Montreal, Canada

Dear Mr. Dobie,

With reference to your request (copy herewith) to re-use material on which Springer controls the copyright, our permission is granted free of charge, on the following conditions:

- * it concerns original material which does not carry references to other sources,
- * if material in question appears with credit to another source, authorization from and reference to that source is required as well, and permission is also obtained from the author (address is given on the imprint page or with the article);
- * allows you non-exclusive reproduction rights throughout the world,
- * permission includes use in an electronic form, on the condition that content is
 - password protected,
 - at Intranet or
 - in CD-ROM/E-book;
- * full credit (book/journal title, volume, year of publication, page, chapter/article title, name(s) of author(s), figure number(s), original copyright notice) is given to the publication in which the material was originally published by adding: With kind permission of Springer Science and Business Media.

Permission free of charge does not prejudice any rights we might have to charge for reproduction of our copyrighted material in the future.

With best regards,

Alice Essenpreis
Springer
Rights and Permissions

Tiergartenstrasse 17 | 69121 Heidelberg GERMANY
FAX: +49 6221 487 8223
permissions.Heidelberg@springer.com
www.springer.com/rights

-----Original Message-----

From: [information retirée / information withdrawn]
[mailto:[information retirée / information withdrawn]]

Sent: Monday, December 11, 2006 9:34 PM
To: Permissions Europe/NL, Springer NL
Subject: Permissions from Publisher for reprinting figure in a thesis to obtain a master degree

Dear publisher

I write to you today to ask permission from publisher to reprint just a figure in one of your article: Antipsychotic Drugs and QT interval prolongation, written by Wojciech Zareba and David A. Lin. Requesting using juste the figure 1 from page 294 (Examples of complex repolarisation patters with identitication of QT intervals). I am presently writing a thesis on atypical antipsychotic and there cardiovascular effects. This figure, with your permission, will be helpful to illustrate the subject at hand, and will insure a better visualization to maximized the quality of this scientific thesis.

full name/title : Michael Dobie

email address : [information retirée / information withdrawn]

Fax number : [information retirée / information withdrawn]

direct telephone number : [information retirée / information withdrawn]

Full mailing address : Hôpital-Rivière-des-Prairies, 7070
Boul. Perras, Montreal, Québec Canada H1E 1A4

A full citation of the article/figure/supplement including the year, volume number, article title, lead author, page numbers, and figure/table numbers (if applicable) :

Just Figure 1 (page 294) from the article Title : Antipsychotic Drugs and QT interval prolongation, written by Wojciech Zareba and David A. Lin ; Psychiatric Quarterly; vol 74; no 3, Fall 2003 : 291-306

Number of copies you wish to make (if applicable) : 04, one for each of my director (Professors)

Intended use : Thesis for Master degree

Yours sincerely

Michael Dobie B. Sc.

Master Candidate in Sciences Pharmacology Faculty of Pharmacy
University of Montreal, Canada

**ELSEVIER LIMITED LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Aug 20, 2007

This is a License Agreement between Michael Dobie ("You") and Elsevier Limited ("Elsevier Limited"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier Limited, and the payment terms and conditions.

License Number	1773070575041
License date	Aug 20, 2007
Licensed content publisher	Elsevier Limited
Licensed content publication	Trends in Molecular Medicine
Licensed content title	Genetic modifiers of cardiac arrhythmias
Licensed content author	Ching-Feng Cheng, Hai-Chien Kuo and Kenneth R. Chien
Licensed content date	February 2003

Volume number	9
Issue number	2
Pages	8
Type of Use	Thesis / Dissertation
Portion	Figures/table/illustration/abstracts
Quantity	1
Format	Electronic
You are an author of the Elsevier article	No
Are you translating?	No
Purchase order number	

Expected publication date	Sep 2007
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
Value added tax 0.0%	0.00 USD

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

INTRODUCTION

The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com)

If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment

terms and conditions.

License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a

refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply to specific license types:

Translation: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article. If this license is to re-use 1 or 2 figures then permission is granted for non-exclusive world rights in all languages.

Website: The following terms and conditions apply to electronic reserve and author websites:

Electronic reserve: If licensed material is to be posted to website, the web site is to be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course if:

This license was made in connection with a course,

This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting,

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Author website with the following additional clauses: This permission is granted for 1 year only. You may obtain a license for future website posting,

All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image, and

The permission granted is limited to the personal version of your paper. You are not allowed to download and post the published electronic version of your article (whether PDF or HTML, proof or final version), nor may you scan the printed edition to create an electronic version,

A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> , and

Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Website (regular and for author): "A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx>."

Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Other conditions: None
